BULLETIN

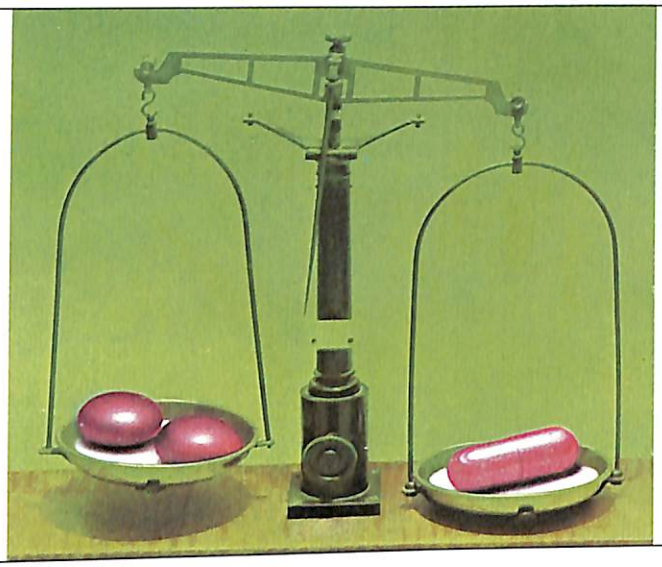
de la

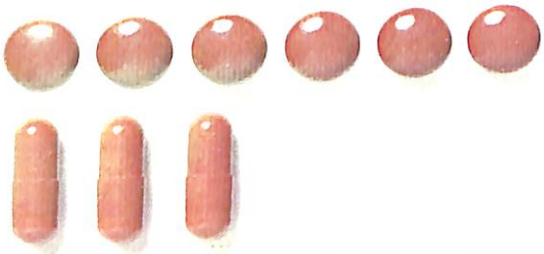
Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

N° 1

1991

Erleichterung für den Leber-Patienten





= 420 mg

= 420 mg

Die bewährte Tagesdosis

in der verbesserten Darreichungsform

Seit der Einführung von Legalon® 70 Dragées sind viele klinische Arbeiten publiziert worden, in denen die antihepatotoxische Wirkung von Legalon® bestätigt und untermauert wird. Darüber hinaus wurde die Tagesdosis von 6 Dragées Legalon® 70 (= 420 mg Silymarin) als optimal erkannt.

Um die Einnahme zu erleichtern, steht jetzt Legalon® 140 als Kapsel zur Verfügung, d.h. der Patient nimmt jetzt nur 3 x täglich 1 Kapsel.

Legalon® wird sehr gut vertragen und ist frei von Nebenwirkungen. Kontraindikationen sind nicht bekannt.

Legalon® 140

MADAUS

Bessert die Leberfunktion bei akuten und chronischen Erkrankungen der Leber. **Zusammensetzung:** 1 Kaps. Legalon 140 enthält 140 mg Silymarin mit mind. 60 mg Silibinin in 200 mg Extr. Fruct. Cardui mariae. **Indikationen:** Als Adjuvans bei akuten und chronischen Hepatitiden wie Virushepatitis, aggressive und persistierende Hepatitiden, Leberzirrhose, toxisch-metabolische Leberschaden (z.B. Fettleber, medikamentöse Ursachen, Vergiftungen, Strahlenbelastung). **Dosierung:** Soweit nicht anders verordnet, in schweren Fallen 3 x täglich 1 Kapsel Legalon 140. **Handelsformen:** Legalon 140: O.P. mit 60 Kapseln
Apothekenverkäuflich

Madaus AG · D-5000 Köln 91 · Vertretung für Luxemburg: Integral S.A.

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales

du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

N° 1

1991

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président:	Prof. H. Metz
Secrétaire Général:	Dr M. Schroeder
Membres:	Dr A. Betz, Prof. M.-A. Dicato, Dr D. Hansen-Koenig
	Dr G. Kayser, Dr R. Koppes, M. P. Hippert, Dr G. Theves

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration et Publicité:	Dr M. Schroeder, Secrétaire Général 72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel
Rédaction:	Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef Centre Hospitalier de Luxembourg 4, rue Barblé, Luxembourg Dr D. Hansen-Koenig, rédacteur adjoint Ministère de la Santé, 22, rue Goethe, Luxembourg

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre: a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms, b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste.

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed doublespaced, to the editor. The references, in alphabetical order, should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors, title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board.

Copyright 1991 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

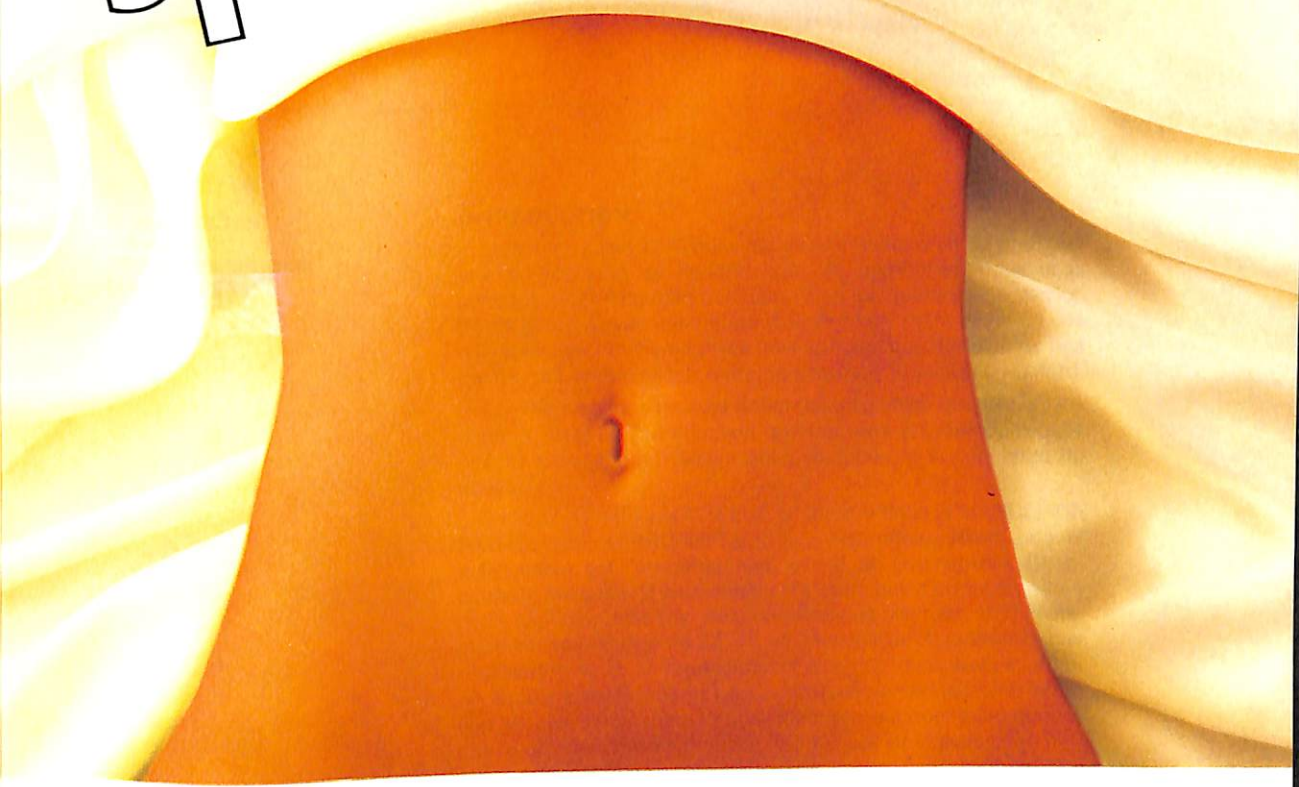
Sommaire

* A propos d'une prothèse totale de hanche chez un hémophile	J. Felten	5
* Le traitement substitutif de l'hémophile de type A	J.C. Faber	19
* Facteurs de pronostic dans le cancer du sein	F. Jacob et al. . . .	27
* Psychosomatik in der Praxis	B. Luban-Plozza . .	33
* Néphropathie par virus de Hantaan	C. Wirth et al.	37
* Drug induced auto-immune reactions	R.L. Humbel	43
* La borréliose de Burgdorfer ou maladie de Lyme	B. Guillain et al. . . .	51
* Rapport de l'Assemblée Générale du 17 avril 1991	H. Metz	55
* Relevé des réunions scientifiques	. . . . .	59
* Vignette Historique: le Grand-Duché de Luxembourg et «la théorie de la dégénérescence de Benedict Augustin MOREL» (1809 à 1813)	Y. de Smet	61
* Livres et périodiques:		
– Malignant glioma. Experimental studies with an estrogen linked cytostatic	P. Heuschling	71
– Epidemiology of seizure disorders	H. Metz	72
– A non-invasive adaptation system for CT guided stereotactic neurosurgery	G. Sandt	73

Nomenclature des laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

Astra Pharmaceuticals
Boehringer Ingelheim
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
  Heumann Pharma
Laboratoires IPSEN S. A., Paris
Integral S. A., Luxembourg
  Madaus, Troponwerke
Janssen Pharmaceutica
Pfizer S. A.
Philips S. A., Luxembourg
Prophac S. A., Luxembourg
  Boehringer Mannheim, P. Fabre, Merrell Dow
  Schwarz Pharma
Salvia Werk GmbH
Therabel Pharma
Upjohn Pharmaceuticals

Alle magen Solugastril® Spasmo-



Spasmo-Solugastril Gel und Tabletten:
Zusammensetzung: 1 Beutel (10 g) enthält: Aluminiumhydroxid-Gel 3,480 g (= 435 mg Al_2O_3), Calciumcarbonat 0,600 g, Butinolinphosphat 0,002 g. 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxid-Trockengel 0,200 g (= 100 mg Al_2O_3), Calciumcarbonat 0,300 g, Butinolinphosphat 0,002 g. Anwendungsgebiete: Krampf- und Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Gegenanzeigen: Engwingelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötung, Akkommodationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachykardie, Miktionsbeschwerden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packungen mit 20 und 50 Beuteln Gel, Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 22 60 Stand: Dezember 1990
Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

HEUMANN PHARMA

A PROPOS D'UNE PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE CHEZ UN HÉMOPHILE

Dr Jean FELTEN
Chirurgien
Clinique Ste-Elisabeth
Luxembourg

INTRODUCTION

Lorsqu'en juillet 1990 nous avons pris la décision de pratiquer une arthroplastie de hanche chez un hémophile, nous nous sommes rendus compte que jusqu'à ce jour aucune intervention de ce genre n'avait encore été réalisée dans notre pays. En cas d'intervention nos hémophiles sont toujours transférés dans des centres universitaires tels que Bonn, Munich, Francfort ou Oxford.

Ces interventions ne sont devenues possibles que depuis les années '70 avec l'introduction des fractions anti-hémophiliques et la disponibilité du facteur anti-hémophile A: le concentré du facteur VIII.

En 1957, G. MENEGAUX écrivait encore dans le MANUEL DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE que: «L'arthrite déformante et ankylosante est l'aboutissement ultime de l'hémophilie. Beaucoup de malades ne parviennent d'ailleurs pas à ce stade, parce qu'ils sont emportés par des complications diverses. 10% seulement atteignent l'âge de 22 ans.» L'immobilisation plâtrée en cas d'hémarthrose et le redressement par des manoeuvres orthopédiques étaient les seuls gestes qu'il recommandait. Une ponction en cas d'hémarthrose était formellement contre-indiquée à cause de l'hémorragie mortelle, qui pouvait en résulter.

Dans les premières tentatives thérapeutiques, la transfusion de sang total était utilisée, mais l'effet était souvent douteux ou nul.

En 1963, Stanislas DE SEZE notait dans son traité sur les MALADIES DES OS ET DES ARTICULATIONS à propos du traitement des arthropathies chez l'hémophile: «Il semble qu'on puisse réaliser des interventions chrirurgicales chez l'hémophile sous la protection de transfusions abondantes et répétées ou d'injections de globuline anti-hémophile et d'effectuer une hémostase minutieuse.»

Depuis les années '70, avec la mise au point du facteur VIII humain concentré, le genre de vie et le traitement de l'hémophile de type A ont considérablement changé. En cas d'hémorragie interne ou externe, le facteur VIII qui leur manque peut être substitué par injection intra-veineuse et stopper l'hémorragie. De cloîtré qu'il était, à l'abri de tout traumatisme même minime, obligé d'éviter tout effort physique, et de choisir une profession en rapport avec son handicap, l'hémophile est devenu libre de se déplacer du moment qu'il dispose d'une dose du facteur anti-hémophile. A partir de 10 ans on lui apprend à s'injecter lui-même le facteur VIII. Si le risque d'hémorragie reste réel, il peut, sous couvert du facteur VIII, mobiliser ses membres et reculer l'ankylose précoce de ses articulations. En cas d'ankylose vicieuse, extrêmement génante et invalidante pour le malade, une correction par voie chirurgicale peut être envisagée.

Cependant, une intervention chirurgicale majeure chez l'hémophile, voire une arthroplastie de hanche, pose même de nos jours un certain nombre de difficultés. Il convient de les résoudre **avant** d'intervenir. Les risques hémorragiques avec les conséquences dramatiques, qui hantent toujours nos mémoires, de mortels qu'ils étaient naguère, peuvent être contrôlés de nos jours et devenir ceux d'un sujet normal.

Une arthroplastie de hanche pour une coxarthrose ankylosante chez un hémophile de type A, âgé de 39 ans, a été pratiquée récemment dans une clinique privée (Clinique Ste-Elisabeth à Luxembourg).

Le présent travail, basé sur l'étude d'un cas particulier, retrace les différentes étapes, qu'ensemble avec une équipe de collaborateurs, nous avons parcourues pour mener à bien pareille intervention. Il fallait s'assurer que les risques pré-, per- et post-opératoires soient sous contrôle, afin de ramener cette intervention à une intervention de type standard. Pour celà nous avons élaboré avec la collaboration du Centre de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge Luxembourgeoise (Dr Jean-Claude FABER) un plan de travail qui regroupe les principaux aspects que pose une telle intervention et qui nous ont guidé tout le long de son exécution. Les bilans hémostatiques ont été effectués par la Division d'Hématologie du Laboratoire National de Santé (Dr Paul GROFF).

PLAN DE TRAVAIL PRÉ-OPÉRATOIRE

Ce plan tient compte de quatre types de considérations: sanguines, chirurgicales, kinésithérapeutiques et considérations en rapport avec la personne de l'hémophile à opérer.

* **Considérations du point de vue sanguin**
  - dresser un bilan hématologique et hémostatique complet de l'hémophile 10 jours environ avant la date de l'intervention,
  - élaborer un programme de substitution du facteur VIII depuis la veille de l'intervention jusqu'à la sixième semaine post-opératoire,
  - déterminer la dose initiale («loading dose») à injecter la veille de l'intervention et le rythme de substitution en tenant compte de la gravité de l'hémophilie afin d'obtenir un taux minimal entre 40 et 50% F.VIII: C (il s'agit de l'activité résiduelle, déterminée avant la prochaine injection de concentré),
  - disposer d'un stock suffisant de facteur VIII – au moins 200 000 unités – pour éliminer tout risque de manque et couvrir une période de 6 semaines,
  - disposer d'un laboratoire spécialisé dans les tests des facteurs de coagulation et dans le profil sanguin de l'hémophile.

* **Considérations du point de vue chirurgical**
  - disposer d'un implant chirurgical suffisamment stable et fiable respectant le facteur anatomique et biologique de l'articulation à remplacer,
  - réaliser une planification pré-opératoire aussi exacte que possible considérée comme indication précieuse sur le choix définitif de l'implant, et de l'importance de l'alésage à réaliser.

* Considérations du point de vue kinésithérapeutique
  - s'assurer de la collaboration d'un kinésithérapeute familiarisé avec ce genre de rééducation, parce que:
  - la rééducation fonctionnelle post-opératoire est indispensable chez l'hémophile pour éviter les rétractions musculaires,
  - elle doit être précoce et entreprise dès le 3e jour.

* Considérations du point de vue de la personne de l'hémophile à opérer
  - la collaboration de l'hémophile est très précieuse, surtout s'il connaît bien sa ma-

ladie, s'il sait lui-même injecter le facteur coagulant et prendre les précautions indispensables,

- il doit savoir prévenir les excès de bons soins; trop peu de gens, même en milieu hospitalier, sont au courant de la spécificité du traitement de l'hémophile. Il faut prévenir les injections intempestives, éviter certains médicaments, des plus courants, tel l'acide acétyl-salycilique, etc. . .

Si toutes ces conditions sont garanties, l'intervention chirurgicale devient «raisonnable» et perd son caractère dramatique.

A l'aide d'une observation particulière, qui retrace le passé d'un hémophile depuis 1950, nous voulons illustrer les considérations préopératoires et démontrer le bien-fondé de notre plan de travail.

Observation

Monsieur C.L. âgé de 39 ans, en bon E.G., pesant 80 kg pour une taille de 1,73 m, est un hémophile de type A majeur avec un taux du facteur coagulant VIII inférieur à 1%. Il mène une vie professionnelle très active comme commerçant. Depuis 4 ans, il se déplace à l'aide de 2 béquilles à cause d'une coxarthrose dégénérative, ankylosante de sa hanche droite.

Antécédents familiaux: deux oncles du côté maternel sont décédés par suite d'hémorragie, l'un à l'âge de 18 mois (hémorragie dentaire), en 1925, l'autre à l'âge de 6 ans (hémorragie par plaie de l'avant-bras suite à un hématome), en 1933.

Antécédents personnels: En 1951, à l'âge de 18 mois, il présente le premier incident

genou droit

genou gauche

Cheville droite *(sept. 83)*

Cheville gauche

révélateur de sa maladie: à la suite d'une chute banale se déclare un hématome disproportionné des fesses. Le médecin de famille, au courant des antécédents familiaux, évoque le diagnostic d'hémophilie. Par la suite il présente de nombreux épisodes hémorragiques à l'occasion de traumatismes minimes sous forme d'hématomes, de plaie de la bouche, de plaie de l'oreille et même une fracture de l'avant-bras gauche à l'âge de 4 ans et demi, consolidée sans complications majeures. Le traitement de ces incidents comme le traitement tout court de l'hémophilie, consistait à l'époque en perfusion de plasma, transfusions de sang, électrocoagulation, cryothérapie, des médicaments comme la topostasine, l'application de glace et l'immobilisation plâtrée en attendant l'arrêt de l'hémorragie.

En 1956, à l'âge de 6 ans, un médecin luxembourgeois conseille à ses parents d'aller consulter à Fribourg-en-Brisgau. Les tests spéciaux de coagulation révèlent une hémophilie sévère de type A (dont font partie 85% des hémophiles) avec une activité restante du facteur coagulant F.VIII inférieure à 1%. Le temps de coagulation est supérieur à 30 minutes. Les autres examens: taux de saignement, taux de prothrombine, . . . sont normaux.

Le groupe sanguin: A1 Rh pos (D+) ccD.Ee.

Pendant 14 ans, de 1957 à 1971, le jeune malade fait de nombreux séjours à l'hôpital de Fribourg pour traitement de ses accidents hémorragiques. Ces traitements étaient encore problématiques dans notre pays.

En 1963, à l'âge de 13 ans, apparaissent les premières manifestations articulaires, secondaires à des épanchements sanguins. Elles aboutissent progressivement à des arthropathies chroniques. Le genou gauche présente lentement une rétraction en flexion. Le genou droit évolue vers une déformation en valgum accompagnée d'une limitation de sa mobilité et d'une tendance ankylosante. Le pied droit présente un équinisme irréductible. Les images radiologiques de toutes ces articulations montrent des signes typiques d'arthopathie tels qu'on les rencontre chez l'hémophile.

En 1972, à l'âge de 22 ans, se déclare une hémorragie intestinale sévère accompagnée de douleurs abdominales intenses. Après une perfusion de plasma frais, il est transféré d'urgence à Nancy où il est opéré le jour même d'une appendicite aïgue perforée. Les suites port-opératoires sont simples et il quitte l'hôpital au bout de trois semaines.

La même année, 1972, a lieu à Bonn le 1er séminaire sur le «Traitement à domicile de

UN TRAITEMENT COURT A LONGUE DUREE D'ACTION: LA SOLUTION POUR LA CANDIDOSE VAGINALE

Car, quel est le problème? Tout d'abord, l'agent.
En effet, celui-ci se loge volontiers dans les couches profondes de la muqueuse. Ensuite, la patiente. Parce qu'elle se sent rapidement mieux et "oublie" tout aussi rapidement son traitement.

On a donc découvert le traitement topique d'un seul jour. Mais il déclenche uniquement la guérison: le problème moderne est celui des récidives.

Et maintenant, voici **Sporanox**® ITRACONAZOLE

2 gélules le matin
2 gélules le soir
en 1 seul jour

Sporanox agit par voie orale, donc de l'intérieur, et a une affinité particulière pour la muqueuse vaginale. Une administration pendant un seul jour suffit pour que la substance active reste plusieurs jours encore à des concentrations thérapeutiques dans l'épithélium vaginal.

JANSSEN PHARMACEUTICA
2340 Beerse
grand dans la recherche

Emballage de 4 gélules
1 gélule contient 100 mg d'itraconazole

Il existe un emballage de 15 gélules pour le traitement des dermatomycoses.

© JANSSEN PHARMACEUTICA 1990

Sporanox

Sporanox

Composition
100 mg d'itraconazole (R 51 211) par gélule.

Formes, voies d'administration et conditionnements
Emballage alvéolé de 4 ou 15 gélules pour administration orale.
Les gélules sont de couleur rose et bleue et contiennent 100 mg d'itraconazole sous forme de pellets.

Indications
Sporanox est indiqué dans les infections mycosiques suivantes:
candidose vulvo-vaginale, pityriasis versicolor, dermatophytoses, kératite mycosique et candidose orale

Posologie et mode d'emploi
- Candidose vulvo-vaginale: 2 gélules (200 mg) le matin et 2 gélules (200 mg) le soir pendant 1 jour.
- Pityriasis versicolor: 2 gélules (200 mg) une fois par jour, pendant 7 jours.
- Tinea corporis, tinea cruris: 1 gélule (100 mg) une fois par jour, pendant 15 jours.
- Tinea pedis, tinea manus: 1 gélule (100 mg) une fois par jour, pendant 30 jours.
- Candidose orale: 1 gélule (100 mg) une fois par jour, pendant 15 jours.
- Kératite mycosique: 2 gélules (200 mg) une fois par jour, pendant 21 jours.

Un traitement de 15 jours suffit dans le tinea pedis ou le tinea manus si l'affection reste limitée à un ou plusieurs espaces interdigitaux.
Comme l'élimination de Sporanox à partir de la peau se déroule plus lentement qu'à partir du plasma, l'effet clinique et mycologique optimal sera atteint 7 à 15 jours après l'arrêt du traitement. Des traitements d'une durée excédant un mois sont à déconseiller. En effet, les données existant à ce sujet sont encore insuffisantes. Il est essentiel que Sporanox soit pris immédiatement après le repas si l'on veut garantir une résorption maximale. Des études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale ont montré qu'une adaptation de la dose n'est pas requise. Sporanox n'est pas dialysable.

Contre-indications
Sporanox est contre-indiqué chez la femme enceinte ainsi que chez les patients présentant une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants. Sporanox est essentiellement métabolisé dans le foie. Bien qu'aucun cas de dysfonction hépatique n'ait encore été relevé sur le plan clinique, il est conseillé de ne pas administrer le médicament à des patients atteints d'une maladie hépatique connue ou à des personnes ayant déjà présenté des réactions de toxicité hépatique après avoir pris d'autres médicaments.

Effets indésirables
Des effets indésirables lors d'un traitement par Sporanox ont été constatés chez 7% environ des patients. Céphalée et troubles gastro-intestinaux tels nausées, douleurs abdominales et dyspepsie ont été le plus fréquemment signalés.

	Datum:	21.09.89
Operator: Martine	Disk:	203
	File:	008
Job: Sporanox N-F. (verkorte wetenschappelijke bijsluiter)		
Designer:	Cdn.:	89/

l'hémophile». Grâce à l'initiative du Dr JEANTY de la Croix-Rouge Luxembourgeoise, il participe avec d'autres hémophiles de notre pays à ce 1er séminaire. Il apprend à bien connaître sa maladie, la manière de rééduquer ses membres et à s'injecter lui-même le facteur VIII.

Toute cette éducation lui permet de limiter les restrictions imposées à son activité de tous les jours et de se déplacer avec une dose de facteur VIII à portée de la main.

Depuis 1979 il se rend régulièrement à BONN, en raison de deux fois par an, pour prendre part aux consultations pour hémophiles et effectuer un bilan sanguin.

En octobre 1979 il subit à BONN sa première intervention chirurgicale de type orthopédique: allongement tendineux des fléchisseurs du genou gauche suivie d'une rééducation fonctionnelle, le tout sous couvert de doses élevées de facteur VIII. La cicatrisation de la plaie opératoire est obtenue en deux semaines.

En mars 1982: deuxième intervention à BONN: allongement du tendon d'Achille droit pour corriger l'équinisme du pied et section des adducteurs de la cuisse droite.

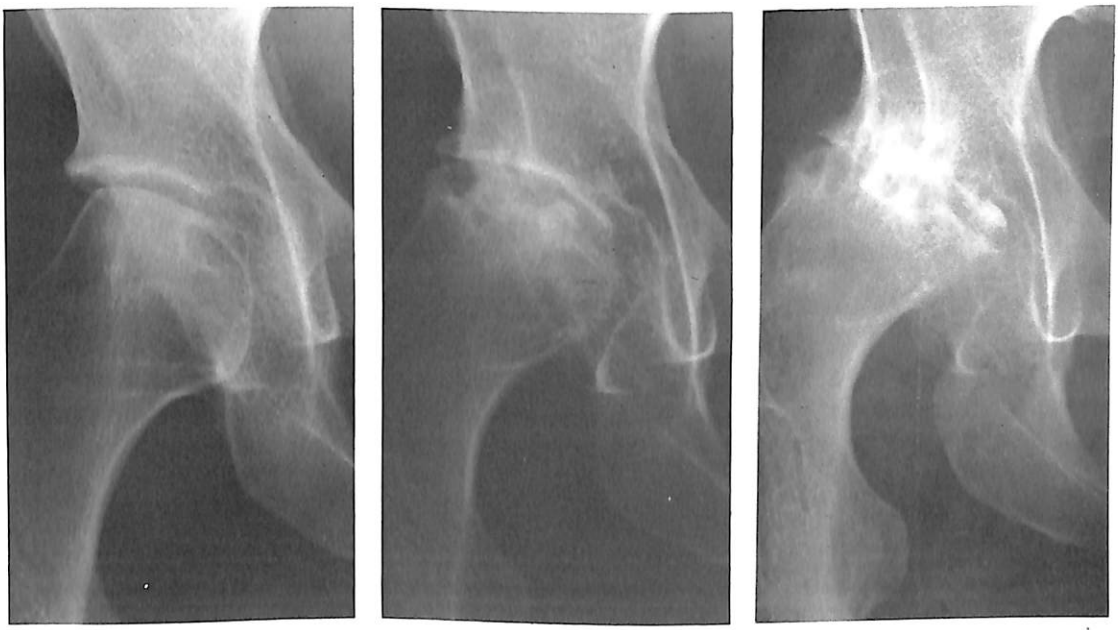
De 1983 à 1985: accalmie relative des incidents hémorragiques et des manifestations articulaires.

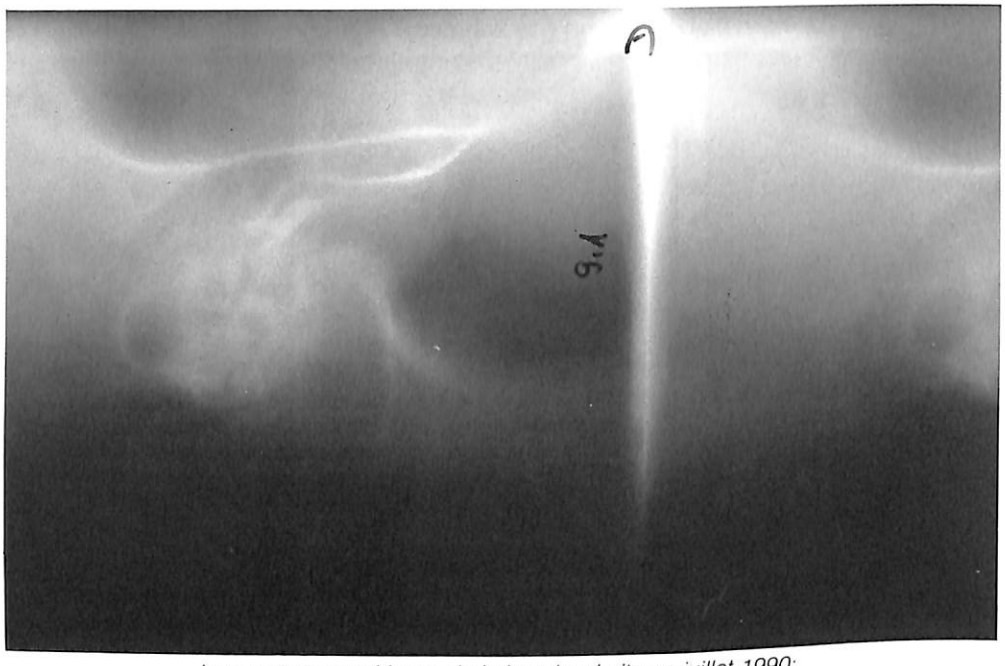
En 1985 commencent les premières manifestations douloureuses au niveau de la hanche droite. Le bilan radiologique montre les premiers signes de nécrose de la tête fémorale et d'images géodiques près du bord supérieur du cotyle.

Depuis 1987, il se déplace à l'aide de deux béquilles pour décharger sa hanche. Mais la dégradation arthrosique se poursuit: épisodes douloureux (hémarthrose) suivis d'une limitation progressive des mouvements de rotation de la hanche.

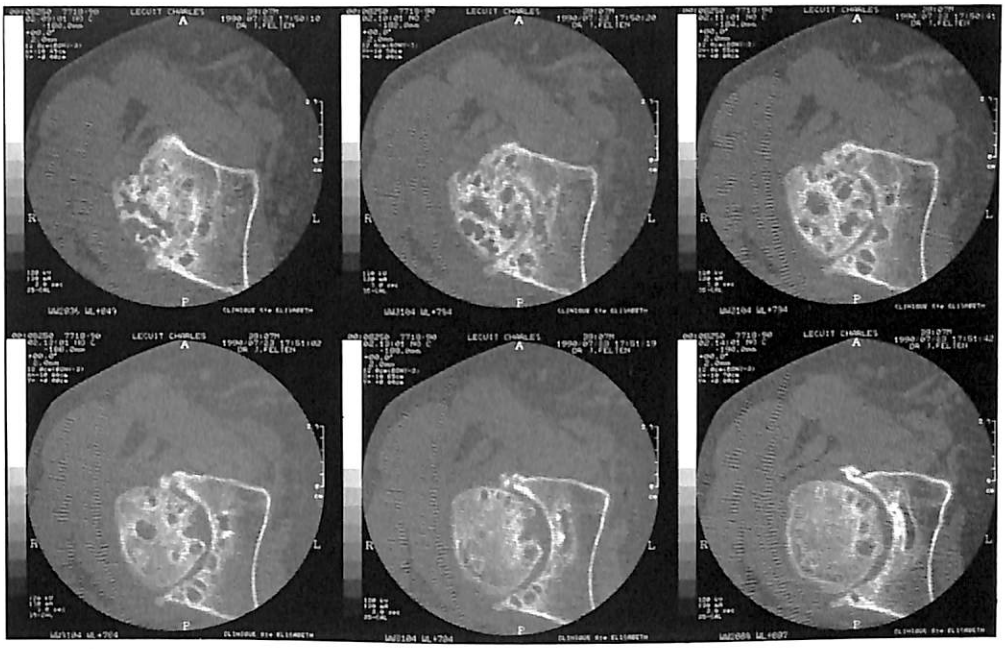
La nécrose de la tête fémorale continue, l'interligne articulaire s'amincit, rappelant l'image de la maladie de LEGG-PERTHES-CALVE. Le traitement aux antalgiques entraîne une gastrite. Le seul recours reste l'injection de facteur VIII (27 injections pour la hanche depuis 1986), pour prévenir les épanchements sanguins et permettre une mobilisation relative.

Radiographies montrant l'évolution arthrosique de la hanche droite de 1983 à 1990:





Images tomographiques de la hanche droite en juillet 1990:



Scanner en juillet 1990:

1989: arthralgies douloureuses en décubitus. La hanche droite se met en flexion. L'abduction et l'adduction deviennent impossibles.

1990: nécrose de ⅔ de la tête fémorale, destruction géodique du cotyle et disparition de l'interligne articulaire. La mobilisation de la hanche est douloureuse. L'arthrose a évolué vers une ankylose avec attitude vicieuse invalidante.

La rotation de la hanche donne les degrés suivants: R.I. et R.E.: O, ABD. et ADD.: 8°, EXT.: -15°, FLEX.: 70°. A la mensuration on constate paradoxalement un allongement du membre inférieur droit de 5 mm de plus qu'à gauche.

L'évolution de plus en plus rapide des signes cliniques et radiologiques de la coxarthrose, qui entraîne une vie de plus en plus pénible et invalidante, nous fait prendre la décision d'intervenir.

PROGRAMME DE SUBSTITUTION DU FACTEUR VIII

– *Facteur VIII*

Le concentré de facteur VIII humain de très haute pureté est un dérivé plasmatique livré par la Croix-Rouge Luxembourgeoise et fractionné par le Centre Régional de Transfusion Sanguine de Lille à partir de plasma luxembourgeois. Il s'agit d'une préparation de facteur antihémophilique (Facteur VIII) lyophilisé, injectable par voie intraveineuse. Il est préparé par cryoprécipitation suivie d'une purification, qui intègre une étape de chromatographie.

Le concentré ne contient pas d'héparine. Préparé à partir de plasmas normaux: antigène HBs négatif, anticorps anti HIV-1 négatif, taux d'alanine-amino-tranférase inférieur à 40 U/L, le concentré a subi également un traitement d'inactivation virale par solvant et détergent, dont l'efficacité a été démontrée vis-à-vis du virus HIV et des virus des hépatites non-A non B.

Il est présenté sous flacons de 10, 20, 30 ml. Remis en solution, chaque ml contient environ 25 unités de facteur VIII. Il est livré avec le matériel d'injection. La dose moyenne est de 20 à 30 U/kg toutes les 8 h. En cas d'hémorragie grave: 30 à 50 U/kg toutes les 8 h. Le cas échéant une posologie plus élevée peut être utilisée.

Concentré de 10 ml de facteur VIII humain, tel qu'il est présenté par la C.R.L.

Schéma pré-opératoire et programme de substitution du facteur VIII

– *en pré-opératoire:*
10 jours avant l'hospitalisation, nous avons fait effectuer un bilan sanguin complet. Après injection de 880 unités de facteur VIII, le taux du facteur VIII résiduel a été déterminé afin d'évaluer la demi-vie in vivo du facteur substitué.

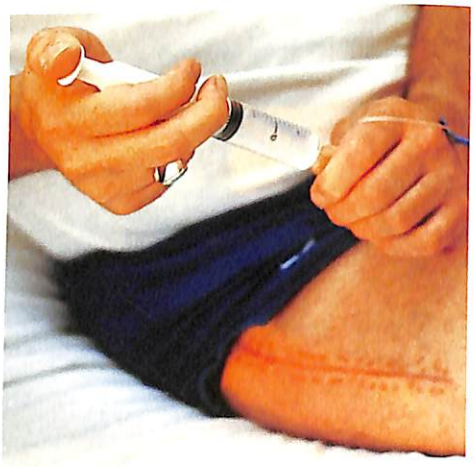
G.R.: 4.5×10 exp. 12 /L – G.B.: 4.4×10 exp. 9 /L – Hb: 142 g/L – Hématocrite: 0,41 L/L – MCV: 90fl – MCH: 31pg – PLT: 153×10 exp. 9 /L – Glucose: 5.7 mmol – Urée: 7,5 mmol
Créatinine: 77 mmol – Ac. urique: 414 mmol – Triglycérides: 1.06 mmol
Cholestérol: 4,13 mmol – HDL: 1,08 mmol – GOT: 13 U/L – GPT: 24 U/L – Gamma-GT: 27 U/L – Na: 138 mmol – K: 4,05 mmol – Cl: 103 mmol

Recherche d'anticorps anti-HIVI/HIV2: Négative – Sérologie de l'hépatite B: absence d'antigène HBs, absence d'anticorps anti-HBs anticorps anti-HBc positifs – Sérologie de l'hépatite C: négative.

Coagulation spéciale:

– Facteur I (Fibrinogène): 2.9 g/L –
– Facteur II: 100%
– Facteur V: 127%
– Facteur IX: 82% –
– Facteur VIII coagulant:
2.0% *avant* injection de concentré –
18% 4 h *après* injection de concentré
– aPTT (PTT activé): 71.1 sec.
– Temps de thromboplastine (Quick): 100%
– Temps de thrombine: 24,5 sec.

– *en post-opératoire:*
Le taux du facteur VIII restant fut déterminé 2 fois le jour de l'intervention (avant et après l'opération). Du 1er au 10^{e} jour post-opératoire: 1 fois par jour le matin, puis, 2 fois par semaine, et enfin, 1 fois par semaine jusqu'à la 5^{e} semaine post-opératoire. La dose à injecter était ajustée d'après le taux restant du facteur VIII. L'opéré s'injectait lui-même la dose en raison de 3 fois/jour les 4 premiers jours post-opératoires, puis 2 fois/jour les jours suivants. La dose à injecter se stabilisait à 2×2 300 unités/jour. Un stock de 200 000 U de facteur VIII fut déposé à la Clinique avant l'opération.



Deux jambes pour marcher, deux yeux pour voir, deux oreilles pour entendre, Duovent pour respirer.

Duovent® BRONCHODILATATEUR A DOUBLE ACTION POUR UNE EFFICACITE OPTIMALE.

BOEHRINGER INGELHEIM

M.C.B.

SB B fr.

09.08.90 16e jour p. op.	08.00 h	33%	08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
10.08.90 17e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
11.08.90 18e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
12.08.90 19e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
13.08.90 20e jour p. op.	08.00 h	29%	08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
14.08.90 21e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
15.08.90 22e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
16.08.90 23e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
17.08.90 24e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
18.08.90 25e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
19.08.90 26e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
20.08.90 27e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.300 U
21.08.90 28e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.300 U 2.300 U
22.08.90 29e jour p. op.	08.00 h	30%	08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.300 U 2.300 U
23.08.90 30e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.300 U 2.300 U
24.08.90 31e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.300 U 2.300 U
25.08.90 32e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.300 U 2.300 U
26.08.90 33e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.300 U 2.300 U
27.08.90 34e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.300 U 2.400 U
28.08.90 35e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.400 U 2.400 U
29.08.90 36e jour p. op.	08.00 h	46%	08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.400 U 2.400 U

Dose totale du facteur VIII injectée: 187.930 U

Intervention

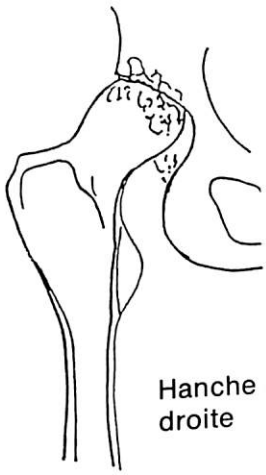
Pour des raisons évidentes (malade âgé de 39 ans), il nous fallait un implant stable sans ciment. Nous avons retenu finalement la prothèse A.B.G. en titane forgé sans ciment à l'hydroxyapatite.

Cette prothèse permet une reconstitution très anatomique de la hanche pathologique, une stabilité initiale mécanique et une fixation secondaire biologique grâce à l'hydroxyapatite. L'implant cotyloidien et la prothèse dans sa partie métaphysaire sont revêtus par un matériau bio-compatible, qui réalise une liaison physico-chimique avec l'os, sans interposition fibreuse. Cette céramique est identique à la fraction minérale de l'os, et permet une ostéoconduction jusqu'à 3 mm. La liaison os-hydroxyapatite est précoce et se fait en 3 à 4 semaines.

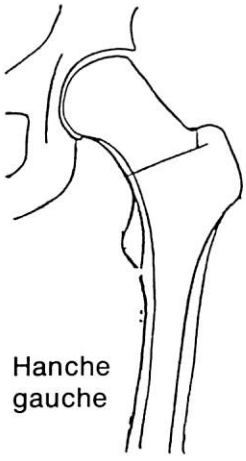
La planification pré-opératoire donne une indication précieuse sur le choix définitif de l'implant, qui sera fait en per-opératoire en fonction de l'adaptation des râpes d'essai, et de la stabilité de l'implant. Elle donne également une indication sur la largeur de l'alésage.

L'intervention:
s'est déroulée dans de bonnes conditions avec un saignement comme lors d'une intervention chez un sujet normal. Le malade n'a pas eu de transfusion de culots globulaires. Pour avoir un meilleur accès sur le cotyle, nous avons préféré la voie d'abord de WATSON-JONES. Après ablation d'une épaisse capsule articulaire, l'ensemble col et tête fémorale est enlevé à la scie oscillante comme d'habitude.

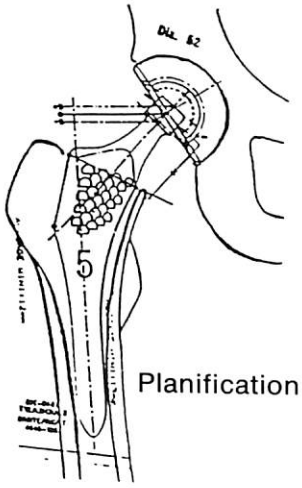
La tête fémorale de taille réduite et aplatie, ne présente pratiquement plus de cartilage articulaire. Le cotyle est creusé jusqu'à 52 mm de diamètre conformément à la planification préopératoire. Pour plus de sécurité, nous avons



Hanche droite



Hanche gauche



Planification

un produit issu de notre recherche

Duovent®

aérosol doseur

fenoterol + ipratropium

le bronchodilatateur à double action

Composition
Une bouffée contient 0,1 mg de bromhydrate de fenoterol et 0,04 mg de bromure d'ipratropium.

Propriétés
Le fenoterol est un bronchospasmolytique puissant stimulant les récepteurs bêta-2-adrénergiques. Il agit sélectivement au niveau de la musculature bronchique et utérine. Ses effets cardio-vasculaires sont faibles. De plus, le fenoterol stimule le transport mucociliaire et exerce un effet anti-allergique. En inhalation par aérosol-doseur (Berotec®), la dose unitaire recommandée est de 0,2 mg (c'est-à-dire une bouffée).
L'ipratropium est un bronchospasmolytique à effet parasympathicolytique qui inhibe la bronchoconstriction réflexe induite par le vague ; contrairement à l'atropine, l'ipratropium n'agit pas au niveau du système nerveux central, du fait de la présence dans sa structure chimique d'un groupement ammonium quaternaire. Par inhalation, une très faible dose suffit pour relâcher la musculature bronchique (la dose unitaire délivrée par l'aérosol-doseur d'Atrovent® est de 0,02 mg et la dose recommandée (en 1 fois) est de 0,04 mg) ; une telle dose n'induit pas d'effets secondaires systémiques de type anticholinergique tels que sécheresse buccale ou troubles de l'accommodation visuelle ; par ailleurs, elle est sans influence sur la sécrétion bronchique et la fonction mucociliaire. D'autre part, lorsqu'on en accroît les doses, l'ipratropium dispose encore d'une marge de sécurité particulièrement étendue.
Le Duovent associe le fenoterol et l'ipratropium.
Grâce à leur mode d'action différent, chacun des composants exerce un effet complémentaire.
En pathologie bronchique, il en résulte un élargissement du spectre thérapeutique de la médication et une diminution du taux de non-répondeurs à chacune des composantes. En effet, le bronchospasme peut être influencé quel qu'en soit le mécanisme : sympathique ou para-sympathique, allergique ou non.
La présence de fenoterol se traduit par une entrée en action immédiate de l'effet bronchodilatateur, qui apparaîtrait plus lentement sous ipratropium seul.
La durée de l'effet thérapeutique varie entre 4 et 8 heures, en fonction du degré de sévérité des bronchospasmes.
Des études de pharmacologie animale ont montré que le rapport optimal des 2 drogues dans l'association est de 2,5 pour le fenoterol et de 1 pour l'ipratropium.
L'aérosol-doseur de Duovent délivre par bouffée : 0,100 mg de fenoterol et 0,040 mg d'ipratropium.
Ainsi, l'adjonction d'ipratropium au fenoterol permet une réduction de moitié du dosage du fenoterol habituellement admis, tout en garantissant le maintien d'un effet thérapeutique au moins équivalent.
Il en résulte aussi une diminution de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires du fenoterol.

Indications
- Traitement ou prévention du bronchospasme dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses.
- Pré-traitement (ouverture des voies respiratoires) avant l'inhalation d'aérosols d'antibiotiques, de mucolytiques, de corticostéroïdes, de cromoglycate disodique ou de dérivés de la théophylline.

Contre-indications
Thyréotoxicose.
Sténose hypertrophique idiopathique subaortique.
Hypertrophie prostatique.

Précautions particulières
On utilisera le Duovent avec prudence dans les affections cardiaques accompagnées de tachycardie ou de tachyarythmies. On évitera la prescription simultanée d'autres substances sympathicomimétiques.

Utilisation au cours de la grossesse
Bien qu'aucun effet délétère ne soit apparu chez l'animal, on évitera par principe d'administrer le Duovent durant les trois premiers mois de la grossesse.
Au cours de la période précédant immédiatement l'accouchement, il convient de tenir compte du fait que le fenoterol exerce également un effet tocolytique.

Effets secondaires
Au dosage recommandé, on ne constate qu'exceptionnellement des effets secondaires de type sympathicomimétique et pratiquement aucun effet secondaire de nature anticholinergique.
A dose élevée, ou chez des patients présentant une sensibilité particulière aux sympathicomimétiques, on pourra observer des tremblements digitaux, des palpitations ou de l'agitation.
Rarement, on voit survenir, à titre de réaction locale, une sécheresse buccale ou, en cas de projection dans les yeux, des troubles modérés et réversibles de l'accommodation visuelle.

Surdosage et antidote
En cas d'intoxication par une dose massive, les symptômes principaux de surdosage sont essentiellement de caractère sympathicomimétique. On administrera dès lors en tant qu'antidote spécifique une substance bêta-lytique. Dans ce cas, il faut toutefois prendre en considération l'éventualité d'une aggravation de l'obstruction bronchique chez des patients souffrant d'une affection bronchospastique.

Posologie
Adultes et enfants au-dessus de 6 ans : 1 bouffée, à répéter éventuellement après 5 minutes. L'inhalation d'une telle dose peut être pratiquée à intervalles de 4 à 6 heures en moyenne ; l'on ne dépassera pas une dose totale de 6 doubles bouffées réparties sur 24 heures. Comme dose d'entretien moyenne, on administrera 1 ou 2 bouffées 3 à 4 fois par jour.
L'administration aux enfants se fera sous la surveillance d'un adulte.

Mode d'emploi
1. Enlever le capuchon de protection de l'embout plastique.
2. Agiter l'appareil (voir schéma) avant chaque emploi.
3. Prendre l'appareil entre deux doigts, l'index sur le fond de la cartouche en aluminium et le pouce sur l'embout. La flèche de l'étiquette est ainsi dirigée vers le haut.
4. Expirer à fond.
5. Serrer l'embout plastique avec les lèvres (voir schéma).
6. Inspirer par la bouche le plus profondément possible tout en exerçant une pression sur le fond en aluminium de l'appareil : il y a libération d'une bouffée d'aérosol. Retenir la respiration quelques secondes.
7. Retirer l'embout de la bouche, puis expirer lentement.
8. Remettre le capuchon de protection.

L'opacité du flacon ne permet pas de contrôler le niveau du liquide. Aussi faut-il l'agiter pour en vérifier la présence. Dès qu'il paraît vide, la soupape peut encore fonctionner efficacement une dizaine de fois.
L'embout buccal doit être conservé dans un parfait état de propreté. Il peut être nettoyé facilement à l'eau chaude savonneuse et rincé à l'eau claire.
L'aérosol-doseur de Duovent est sous pression : il ne peut être ouvert avec violence ni exposé à des températures supérieures à 50 °C.

Présentation
Aérosol-doseur : cartouche avec embout buccal contenant 30 mg de fenoterol et 12 mg de bromure d'ipratropium (300 doses).

Validité
3 ans.

Formule
(8r)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH,5αH-tropaniumbromid (±)-tropasmono-hydras 0,012 g; 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[[1-(4-hydroxybenzyl)-aethyl]-amino]-aethanol hydrobromid 0,03 g; Sorbitan trioleas; Monofluortrichloromethan; Difluorodichloromethan; Tetrafluordichloroaethan q.s. pro 15 ml.
(= 300 bouffées dosées)

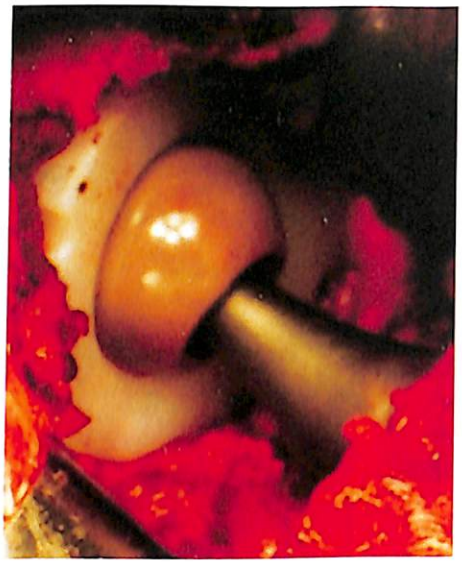
Boehringer Ingelheim

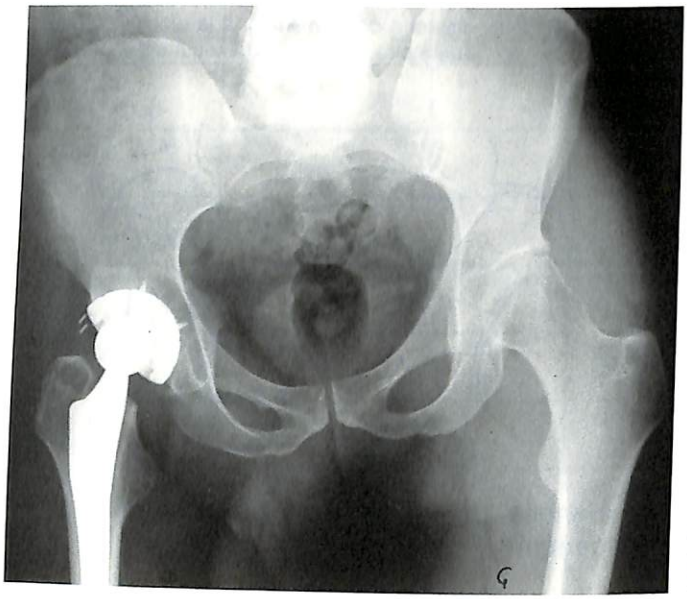
n.v. Boehringer Ingelheim s.a.
Vesalius Science Park
Avenue Ariane 16
1200 Bruxelles – Tél. : 02/773 33 11

Date:	Heure de prélèvement du sang pour la détermination du facteur VIII	Taux sanguin du facteur VIII résiduel	Dose de substitution prévue du facteur VIII et heure d'injection	Dose de facteur VIII injectée effectivement:
23.07.90 Veille de l'interv.		(<1%)	3.000 U – Loading dose – 3.060 U Minuit	
24.07.90 Jour de l'interv.	07.30 h 14.00 h	40% 48%	07.30 h 3.000 U 14.00 h 3.000 U 22.00 h 3.000 U	3.060 U 3.060 U 3.060 U
25.07.90 1er jour p. op.	06.00 h	113%	06.00 h 3.000 U 14.00 h 3.000 U 22.00 h 3.000 U	3.060 U 3.060 U 2.790 U
26.07.90 2e jour p. op.	06.00 h	94%	06.00 h 3.000 U 14.00 h 3.000 U 22.00 h 3.000 U	2.790 U 2.790 U 2.280 U
27.07.90 3e jour p. op.	08.00 h	92%	08.00 h 2.300 U 16.00 h 2.100 U 24.00 h 2.100 U	2.280 U 2.130 U 2.130 U
28.07.90 4e jour p. op.	08.00 h	114%	08.00 h 2.100 U 16.00 h 1.500 U 24.00 h 1.500 U	2.130 U 1.470 U 1.470 U
29.07.90 5e jour p. op.	08.00 h	66%	08.00 h 1.500 U 20.00 h 1.500 U	1.470 U 1.470 U
30.07.90 6e jour p. op.	08.00 h	56%	08.00 h 2.000 U 20.00 h 2.000 U	1.890 U 1.890 U
31.07.90 7e jour p. op.	08.00 h	44%	08.00 h 2.000 U 20.00 h 2.000 U	1.890 U 1.890 U
01.08.90 8e jour p. op.	08.00 h	41%	08.00 h 2.000 U 20.00 h 2.000 U	1.890 U 2.160 U
02.08.90 9e jour p. op.	08.00 h	42%	08.00 h 2.000 U 20.00 h 2.000 U	2.160 U 2.160 U
03.08.90 10e jour p. op.	08.00 h	34%	08.00 h 2.000 U 20.00 h 2.000 U	2.160 U 2.160 U
04.08.90 11e jour p. op.			08.00 h 2.000 U 20.00 h 2.000 U	2.160 U 2.430 U
05.08.90 12e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
06.08.90 13e jour p. op.	08.00 h	40%	08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
07.08.90 14e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U
08.08.90 15e jour p. op.			08.00 h 2.500 U 20.00 h 2.500 U	2.430 U 2.430 U

alésé la cavité médullaire jusqu'à 13,5 mm au lieu de 13 mm comme prévu pour éviter tout contact de la queue de la prothèse avec la corticale fémorale. Après lavage du champ opératoire, le matériel d'essai est retiré et les différents éléments de la prothèse proprement dite sont mis en place. La réduction est concluante. Le plan cutané est fermé aux agrafes. Les radiographies post-opératoires montrent une mise en place de la prothèse conforme à ce type de matériel. Le temps de l'intervention était de 2 h 25 minutes. 40 minutes étaient consacrées à une hémostase particulièrement minutieuse.

Le matériel mis en place:
- cotyle sans ciment A.B.G. à l'hydroxyapatite avec 2 pointes en titane 52 mm
- noyau à rebord (insert) 52/28 mm
- tige fémorale A.B.G. droite n° 5 à l'hydroxyapatite
- tête universelle en zirconium 28 mm

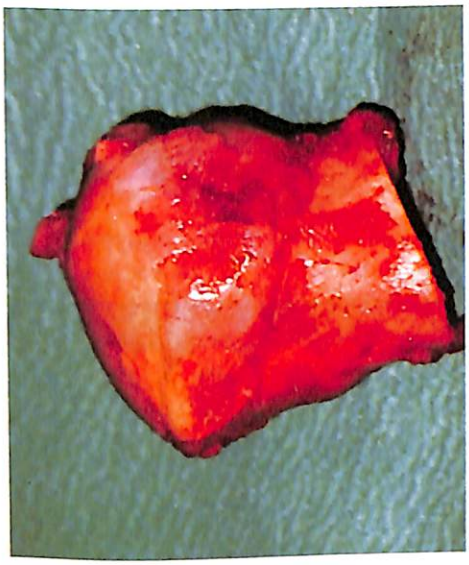




L'examen anatomo-pathologique

Tête fémorale droite (76 gr): montre des images de nécrose aseptique de l'os: foyers de travées osseuses acellulaires, fragmentées, réparties dans une moelle atteinte de nécrose de coagulation.

Capsule synoviale de hanche droite (36 gr): l'aspect histologique montre des lésions de synovite chronique, épaissement fibreux, diffus avec nombreux dépôts de pigments ferriques, vaisseaux dilatés, congestifs: dans les franges synoviales, infiltrat modéré essentiellement lymphohistiocytaire périvasculaire.



Suites post-opératoires

A part une quantité relativement importante de sang – 850 cc – recueillie par les Redons dans les 24 h post-opératoires, les suites étaient simples. La plaie opératoire cicatrise dans les délais normaux. Les agrafes sont enlevées le 12^{e} jour post-opératoire. Il persistait deux petits hématomes: l'un près de la crête iliaque antéro-supérieure, l'autre en dessous de l'arcade crurale. Ces hématomes devaient se résorber spontanément vers le 30^{e} jour post-opératoire.

Rééducation fonctionnelle post-opératoire

Cette rééducation est commencée dès le 3^{e} jour après l'intervention en raison de 2 fois 30 minutes par jour. La mise en charge mono-pédale est autorisée le 6^{e} jour. Grâce à une bonne collaboration du malade, la marche avec appui (30 kg) du membre inférieur droit est entreprise le 21^{e} jour. La mobilisation active de la hanche est surprenante. A partir de la 4^{e} semaine, le malade marche à l'aide de deux béquilles avec appui normal, ce qu'il n'avait plus fait pratiquement depuis 3 ans et demi. S'il ne quitte l'hôpital que le 35^{e} jour post-opératoire, c'est plus par mesure de sécurité que par nécessité.

Conclusion

Cette intervention constitue à notre connaissance la première intervention de ce type chez un hémophile dans notre pays. Nous pensons qu'à condition de prendre un certain nombre de précautions pré-opératoires, de disposer du concentré F.VIII nécessaire, d'établir un programme de substitution du facteur F.VIII, de disposer d'un implant sans ciment, d'avoir un contrôle hémostatique régulier et fiable, d'avoir un malade très coopérant et un kinésithérapeute familiarisé avec cette rééducation, une équipe hospitalière au courant du traitement que pose un hémophile, de telles interventions peuvent être réalisées dans nos hôpitaux. Si le genre de vie de l'hémophile a changé avec la mise au point du facteur F.VIII, on peut encore l'améliorer en remplaçant une articulation usée précocement par sa maladie par une prothèse.

Références:
A propos d'une prothèse totale de hanche chez un hémophile

1) G. MENEGAUX
L'arthrite hémophilique
Manuel de pathologie chirurgicale Tome 1
page 1044,
Masson et Cie 1957

2) St. DE SEZE, A. RYCKEWAERT
Les arthropathies hémophiliques
Maladies des os et des articulations
Ed. Flammarion p. 1060 a, 1963

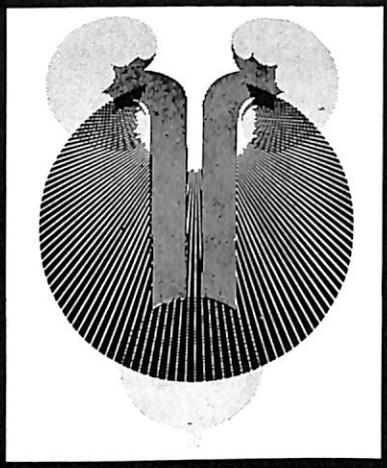
3) Dr. med K. GROSS
Hämorragische Diathesen
Klinik der Gegenwart Band IX S. 161

4) Dr Jean-Claude FABER
Concentrés F. VIII
Bull. Soc. Sc. Méd. page 27, 1986

5) Dr Jean-Claude FABER
Plasmaphérèse
Bull. Soc. Sc. Méd. page 35, 1986

Harnweginfekte

kompromisslos und spezifisch behandeln



Urospasmon®

Hohe Erregerempfindlichkeit bei geringem Risiko – daher auch bei Banalinfekten einsetzbar

Urospasmon Tabletten
Urospasmon sine Kapseln

Zusammensetzung: 1 Tablette Urospasmon enthält: Sulfadiazin 150 mg, Nitrofurantoin 50 mg, Phenazopyridinhydrochlorid 50 mg. 1 Kapsel Urospasmon sine enthält: Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg. Anwendungsgebiete: Akute und chronische Nieren- und Nierenbeckenentzündung, Harnblasenentzündung, Harnröhrenentzündung, Infektionen bei mechanischen oder funktionellen Harnabflußstörungen; zur Vorbeugung gegen Infektionen bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Urologie; besonders zur Behandlung des Harnwegsinfekts mit krampfartigen Beschwerden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide und Nitrofurantoin, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, schwere Blutbildveränderungen wie Mangel an roten Blutkörperchen infolge Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel, Scheibenrose, Nervenentzündung. Letzte Woche der Schwangerschaft, Stillzeit sowie bei Früh- und Neugeborenen bis zum 3. Lebensmonat kontraindiziert. Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Kribbeln, Schmerzen und Mißempfindungen an den äußeren Gliedmaßen sowie an der Ohrspeicheldrüse, Atembeschwerden, Magen-Darm-Störungen, Gallestauungen und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Gewebeveränderungen und Entzündungen der Lunge, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen. Cave: Funktionsstörungen der Schilddrüse.
Darreichungsformen und Packungsgrößen: Urospasmon: Packungen mit 20 und 50 Tabletten; Urospasmon sine: Packungen mit 20 und 50 Kapseln. Anstaltspackungen
Stand: Dezember 1990
HEUMANN PHARMA GMBH & CO., 8500 Nürnberg 1, Postfach 2260.
Littérature et échantillons: ACTESSA S.A.Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

HEUMANN Arzneimittel
NÜRNBERG

Le traitement substitutif de l'hémophile du type A

Dr Jean-Claude FABER

médecin en chef du Service de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge Luxembourgeoise

LES HÉMOPHILIES

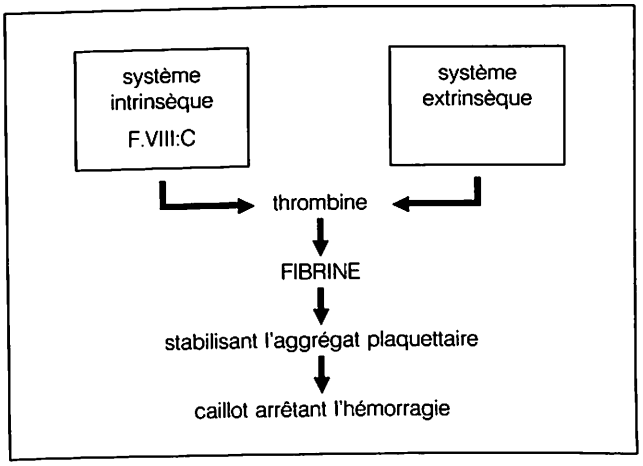
Les hémophilies sont des maladies héréditaires caractérisées par des anomalies de la coagulation plasmatique.

Dans l'**hémophilie A** le facteur de coagulation F.VIII:C est défectueux ou absent.

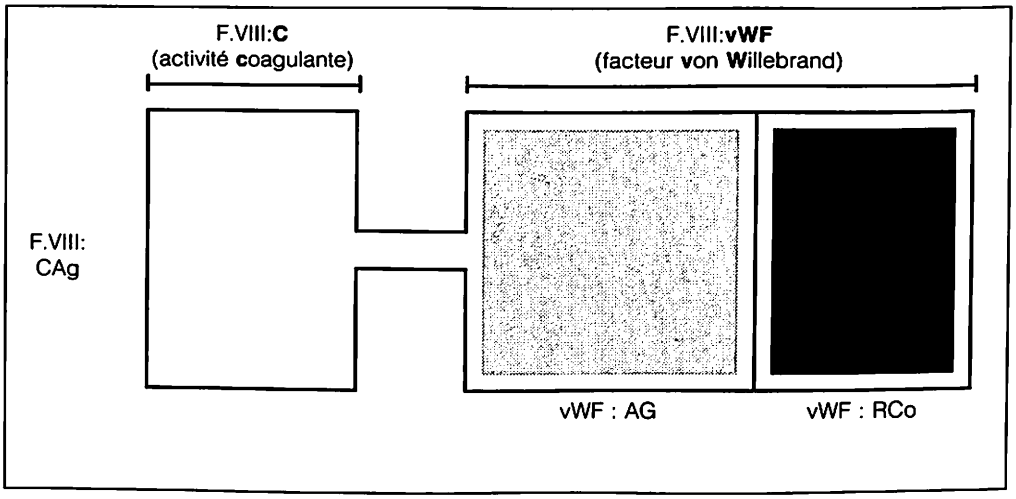
Dans l'**hémophilie B** le F.IX est inactif.

Les **angiohémophilies** représentent un groupe hétérogène avec différents sous-types (maladie von Willebrand) où différentes parties de la protéine F.VIII peuvent être atteintes.

Dans l'hémophilie A le déficit en F.VIII:C mène à une production insuffisante de thrombine (et par conséquent de fibrine) par la voie intrinsèque (fig 1)



La partie F.VIII:C (= «coagulant activity» de la protéine F:VIII) est atteinte, alors que les autres régions de cette macromolécule bifonctionnelle sont intactes (fig. 2).



BIOLOGIE DU F.VIII

Le F.VIII:C est synthétisé dans les sinusoïdes du foie, alors que le facteur von Willebrand (vWF) est produit par l'endothélium et les mégakaryocytes.

La demi-vie (t 1/2) de la protéine est relativement courte, pour le F.VIII:C ca. 12 hrs (8-22 h) et pour le vWF ca. 20 hrs.

Le **F.VIII:C** (appelé encore «facteur anti-hémophilique A») est une protéine largement glycosylée (25 sites de glycosylation) et comprend 2.332 acides aminés en 6 sous-domaines[7]. Il joue un rôle important dans la genèse de thrombine via la voie intrinsèque de la cascade de coagulation plasmatique. Il figure comme cofacteur pour le F.IX, qui est activé en présence de phospholipides et de Ca2+ pour transformer le F.X. en F.Xa, qui de son côté mène à la production de thrombine (F.IIa) agissant sur le fibrinogène (F.I) avec formation de fibrine.

Le **F.VIII:vWF** (appelé encore «facteur von Willebrand») est une glycoprotéine multifonctionnelle, qui circule sous forme de multimères (= formes actives du vWF). Il joue un rôle important dans:

* l'hémostase primaire
  (adhésion plaquettaire aux structures subendothéliales; le vWF se fixe sur la glycoprotéine GP Ib des plaquettes activées et forme le lien avec les fibrilles de collagène subendothélial)
* l'hémostase secondaire
  (régulation de la sécrétion de F.VIII:C par les cellules productrices des sinusoïdes; stabilisation et protection catabolique de la partie coagulante F.VIII:C par formation d'une macromolécule non-covalente)

SUBSTITUTION ET POSOLOGIE

L'hémophilie A est une maladie héréditaire, X-chromosomale récessive avec une incidence de 1 sur 7.000 naissances. L'hémophilie A est 5 à 7 fois plus fréquente que l'hémophilie B.

Suivant la gravité de l'hémophilie et l'activité coagulante spontanée (F.VIII:C), on distingue:

* forme sévère:	< 1%	} de l'activité F.VIII:C norm.
* forme modérée:	1 - 5%	
* forme légère:	5 - 15%	

* sub-hémophilie: 15 - 30%
* conductrices: 40 - 60%
  (= femmes transmettant le gène défectueux)

* normale: 60-140%
(= 0,60 - 1,40 UI F.VIII:C / ml plasma)
(suivant le groupe sanguin ABO, sexe, âge)

En cas de problème hémorragique, d'intervention chirurgicale ou de traitement prophylactique chez l'hémophile A l'apport externe de F.VIII est nécessaire. La substitution se fait à l'aide de concentrés F.VIII, c.-à-d. d'un dérivé plasmatique, contenant le F.VIII sous forme concentrée.

La dose à administrer se calcule suivant la formule[2]:

dose à administrer (IU F.VIII:C)				
=	taux désiré (IU/ml)	– taux spontané (IU/ml)	x	P V (ml)

taux désiré = activité F.VIII:C après injection
taux spontané = activité F.VIII:C avant injection
PV = volume plasmatique
= volume sanguin × (1– Hct)
= ca. 75 ml/kg × 0,55
= ca. 40 ml/kg

Ce calcul donne des valeurs correctes si la demi-vie et la «recovery» du F.VIII substitué sont normales.

Ces paramètres peuvent être altérés en cas:

* d'inhibiteur
(présence d'un allo-anticorps formé contre la protéine F.VIII injectée)
* d'hémorragies
(consommation et perte de F.VIII).

La dose calculée sert donc d'orientation: elle ne peut donner de certitude quant à l'effet hémostatique désiré. Il est impératif de contrôler régulièrement le taux de F.VIII chez l'hémophile à l'aide de dosages dans un laboratoire spécialisé.

Ceci se fait à l'aide d'une prise de sang (sur anticoagulant citrate, 1+9) juste avant l'injection d'une dose de F.VIII: on obtient ainsi l'activité résiduelle, donc l'activité minimale au cours d'un traitement substitutif. Cette activité minimale est un des paramètres-clés du protocole substitutif: elle doit être > 50% au cours des premières journées post-opératoires, peut être abaissée à 40% pour la cicatrisation et doit être entre 10 et 30% pour la rééducation[1].

Le protocole substitutif est un schéma individuel, qui tient compte d'un certain nombre de paramètres particuliers à chaque hémophile.

LES CONCENTRÉS F.VIII

Les premières tentatives de traitement sont entreprises à l'aide de transfusions de *sang total*. On se rend compte que plus le prélèvement de sang est frais plus l'effet hémostatique est prévisible: c'est un facteur du *plasma frais* qui en est responsable et qu'on peut stocker sous forme de *plasma frais congelé*. Pendant de longues années le plasma frais (sous forme liquide ou congelée) constitue le moyen le plus efficace pour contrôler l'hémorragie chez l'hémophile.

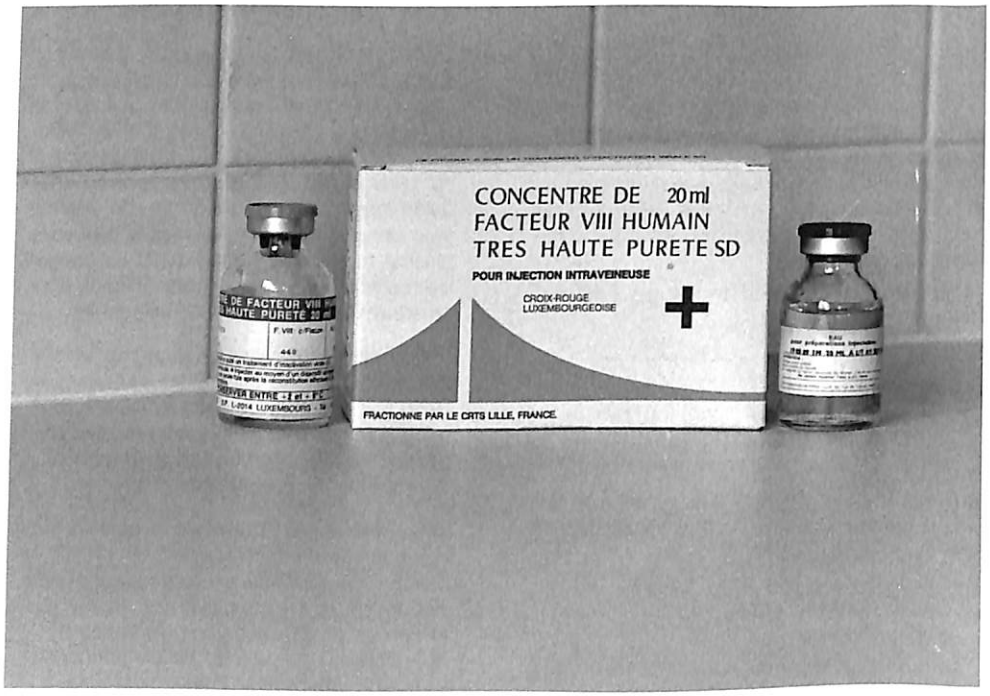
Les effets secondaires (comme la surcharge circulatoire, les réactions allergiques, l'effet hémostyptique insuffisant en cas d'hémorragies graves, . . .) incitent au développement d'une fraction plasmatique plus concentrée: *le cryoprécipité*.

En effet si l'on décongèle le plasma frais congelé (renfermant le F.VIII) à +2° C, le plasma se liquidifie et surnage une pâte visqueuse, le cryoprécipité. Ce «cryo» renferme les protéines cryoprécipitables (c.-à-d. «gélifiées» par le froid) tels le fibrinogène (F.I), le F.VIII (facteur anti-hémophilique), le F.XIII (FSF, facteur stabilisant la fibrine), la fibronectine. Après récolte du «cryo» par centrifugation on peut le remettre en solution et le congeler à –30° C pour infusion intraveineuse ultérieure. De cette manière l'on obtient une unité «concentrée» en F.VIII (renfermant au moins 70-80 unités internationales UI F.VIII par sachet).

Encore aujourd'hui les «cryos» sont dans de nombreux pays les seules sources de globuline antihémophilique et tout fractionnement de plasma pour la préparation de concentrés F.VIII commence par une étape de décongélation et de cryoprécipitation.

Au fil des années on développe des techniques de plus en plus performantes pour purifier et concentrer le F.VIII: éliminer autant que possible les protéines contaminantes et préserver le F.VIII présent dans le plasma-source sous sa forme native, tels sont les objectifs du fractionnement pour la préparation de *concentrés F.VIII* (photo 1).

Il y a eu une longue évolution dans le domaine du traitement substitutif des hémophiles . . . depuis la transfusion de sang jusqu'au concentré F.VIII de très haute pureté, avec les perspectives fascinantes que nous offrent les biotechnologies (fig. 3).



sang total		
sang total frais		
plasma frais (congelé)		années '50
cryoprécipité		1964
concentré F.VIII,	IP (pureté intermédiaire)	1970
concentré F.VIII,	HP (haute pureté) HT (traitement à la chaleur)	1980
concentré F.VIII,	THP (très haute pureté) SD (solvant-détergent)	1986
concentré F.VIII,	monoclonal, purifié par immuno-chromatographie	1988
F.VIII par génie génétique	F.VIII recombinant, administration par voie intraveineuse	? 1995
F.VIII recombinant,	administration par voie orale	? 2000
prothèse génétique		? > 2000

Aujourd'hui nous disposons de concentrés F.VIII de très haute qualité du point de vue:

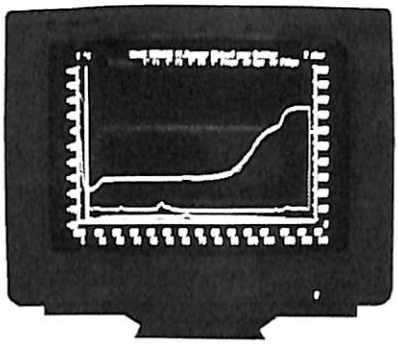
* efficacité thérapeutique
  - l'activité procoagulante se retrouve sous forme hautement concentrée: des doses considérables de F.VIII peuvent être administrées et normaliser la coagulation de l'hémophile

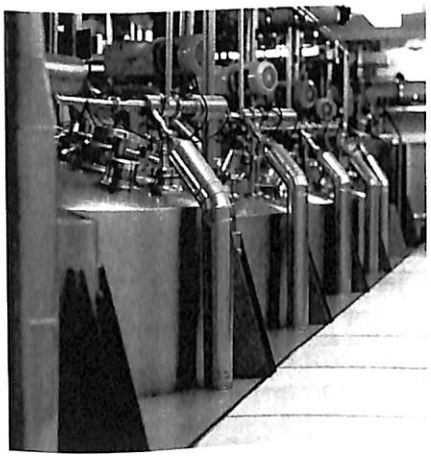
* sécurité transfusionnelle

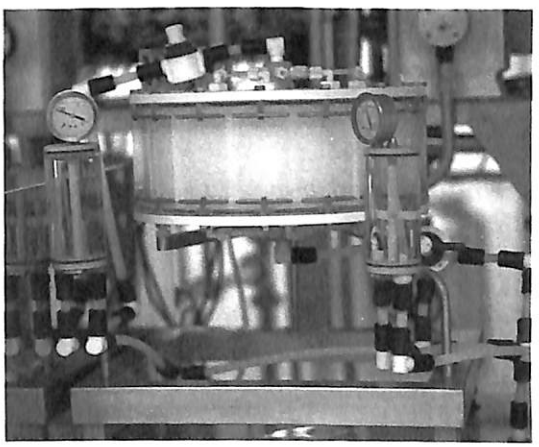
- les donneurs de sang/de plasma bénévoles et non rémunérés, scrupuleusement testés fournissent déjà au départ un plasma-source relativement sûr quant aux maladies transmissibles

- l'inactivation virale SD (solvant-détergent) au cours du fractionnement élimine tout risque de transmission virale HBV (virus de l'hépatite B), HIV (virus de l'immunodéficience acquis), HVC (virus de l'hépatite C); en général les virus à enveloppe lipidique sont détruits par l'action du solvant TNBP[5].

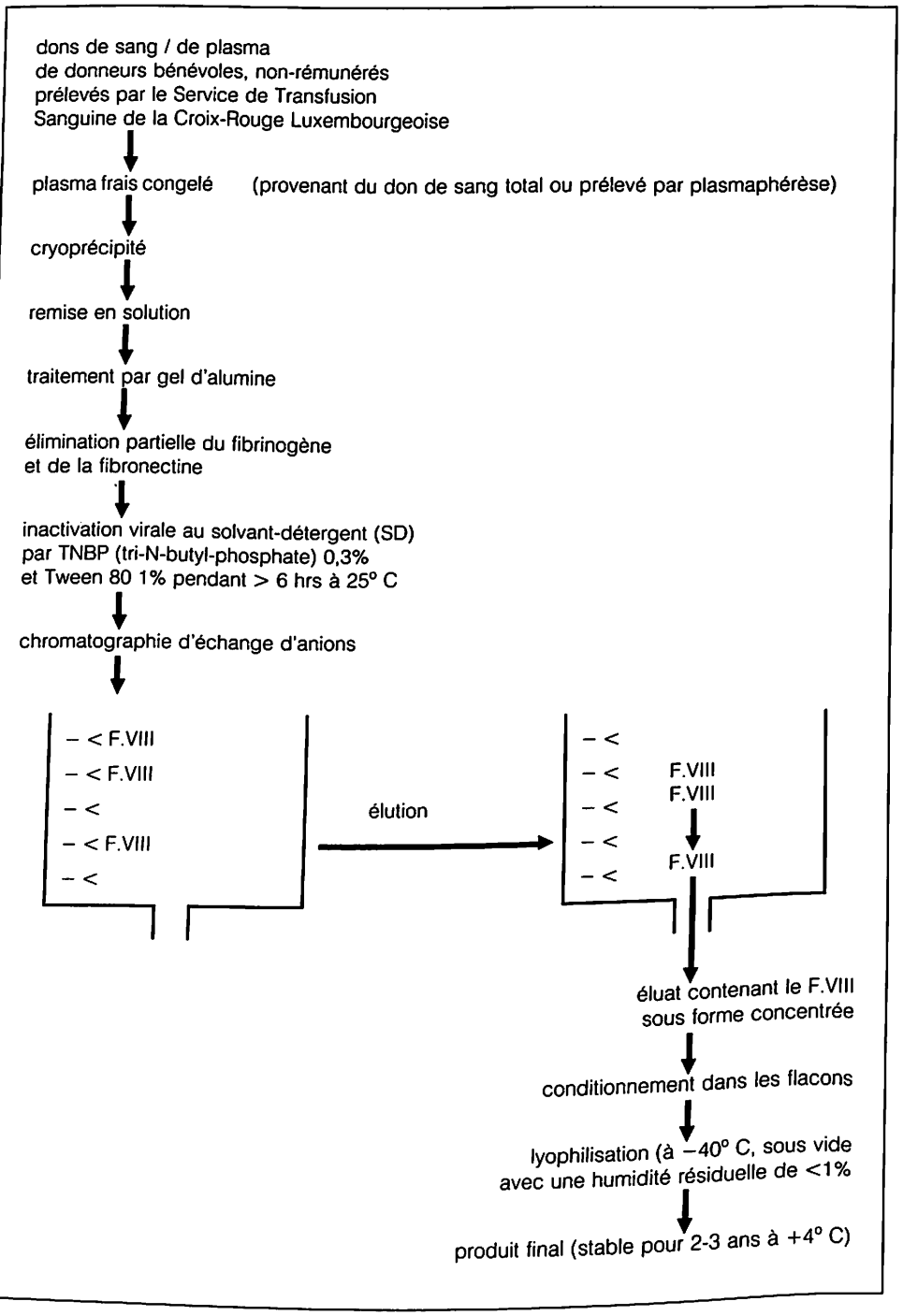
La préparation de concentrés F.VIII nécessite des installations industrielles hautement complexes. Le fractionnement de plasma d'origine luxembourgeoise se fait en collaboration avec le Centre Régional de Transfusion Sanguine (C.R.T.S) de Lille en France (photo II) suivant la méthode décrite ci-après (fig. 4).

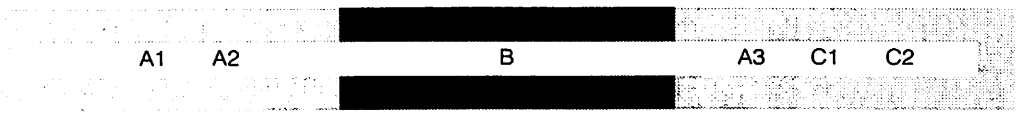






Mode de production du concentré de Facteur VIII THP (très haute pureté), inactivation virale au SD (solvant-détergent)[3].





chaine lourde | domaine central (sans fonction dans l'activité coagulante) | chaine légère

Fin des années '90 nous disposerons probablement de *F.VIII recombinant* produit par génie génétique.

La structure de la molécule F.VIII:C (2 332 acides aminés) ainsi que le gène responsable de sa synthèse sont bien connus[4].

Après clonage le gène a été introduit dans une cellule eucaryote capable d'exprimer le F.VIII complet avec ses sites de glycosylation (cellule CHO = Chinese Hamster Ovary).

Les premières injections de F.VIII recombinant ont été entreprises en 1987 par H. Roberts, Chapel Hill, NC aux Etats-Unis[6]. Le matériel s'est avéré être sans effets secondaires (ni formation d'anticorps, ni réactions allergiques) avec un bon effet hémostatique. Deux études cliniques sont en cours pour le moment: les résultats préliminaires montrent que les caractéristiques de ce F.VIII (en termes de demi-vie et «recovery») sont tout à fait comparables au F.VIII dérivé du plasma humain.

Nous comptons disposer pour l'avenir de médicaments anti-hémophiliques encore plus sûrs et efficaces.

REFERENCES:

1. Beeser H., Egli H.
Zur Substitutionstherapie der Koagulopathien.
Infusionsther. Klin. Ernähr. 1, 6, 1974.

2. Biggs R., Rizza C.R.
Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis.
Blackwell, 1984.

3. Burnouf T.
Journée d'Actualités sur les Fractions Coagulantes.
Biotransfusion, 5-19, 1989.

4. Gitschier J. et al.
Characterization of the Human Factor VIII Gene.
Nature 312: 326-330, 1984.

5. Horowitz B. et al.
Inactivation of Viruses in Labile Blood Derivatives. I. Disruption of Lipid-Enveloped Viruses by Tri(n-butyl) Phospate Detergent Combination.
Transfusion 25, 516-522, 1985.

6. Roberts H.
Clinical Trials of Factor VIII prepared by recombinant DNA techniques.
Proc. Symp. Biotech. Monte-Carlo, 147, 1988

7. Toole J.J. et al.
Molecular Cloning of a cDNA Encoding Human Antihemophilic Factor.
Nature 312: 342-347, 1986.

tanakan

extrait de Ginkgo biloba standardisé (EGb 761)

FORME ET PRÉSENTATION
Solution buvable - Flacon de 30 ml avec doseur volumétrique.

COMPOSITION
Extrait de Ginkgo biloba standardisé (EGb 761); pour 100 ml : 4 g; par flacon : 1,2 g.

PROPRIÉTÉS
Le Tanakan, extrait concentré, standardisé et titré de feuilles de Ginkgo biloba, est caractérisé par un ensemble de propriétés pharmacologiques se traduisant notamment par :
• une activité vasorégulatrice sur l'ensemble de l'arbre vasculaire : artères - capillaires - veines;
• des effets rhéologiques sur l'hyperagrégation plaquettaire et érythrocytaire se traduisant par une diminution du risque thrombotique microcirculatoire;
• une action protectrice du métabolisme cellulaire, en particulier sur les neurones cérébraux et les cellules neurosensorielles.

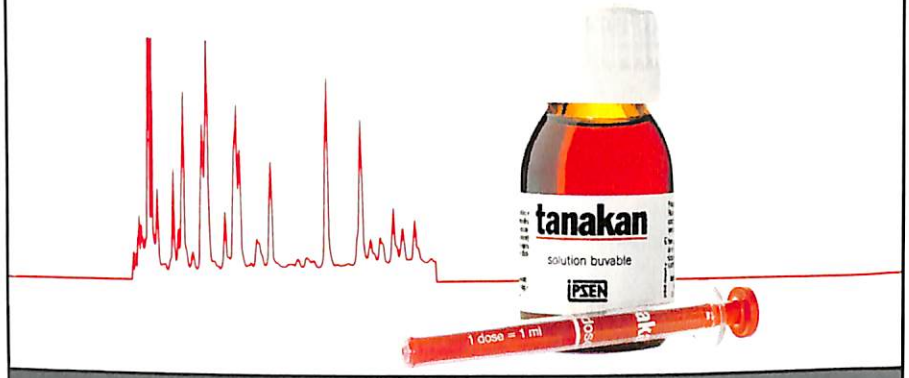
INDICATIONS
• proposé comme traitement correcteur des symptômes du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (troubles de l'attention, de la mémoire...);
• traitement symptomatique de la claudication intermittente au cours de l'artériopathie des membres inférieurs (au stade II);
• amélioration du phénomène de Raynaud;
• proposé dans :
– certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes, certaines baisses de l'acuité auditive, d'origine ischémique présumée,
– les déficits rétiniens de mécanisme vraisemblablement ischémique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le Tanakan n'est pas un antihypertenseur et ne peut pas remplacer ou éviter le traitement de l'hypertension artérielle par les médications spécifiques. Grossesse : chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Dans l'espèce humaine, on ne dispose pas de données épidémiologiques précises. Cependant à ce jour, aucun effet malformatif n'a été rapporté.

EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables signalés sont rares : troubles digestifs, troubles cutanés, céphalées.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE
1 dose – 1 ml – 40 mg d'extrait pur - Posologie usuelle : 3 doses (3 ml) par jour, diluées dans un demi-verre d'eau, à prendre au moment des repas. Prix : 43,50 F. Coût du traitement journalier : 4,35 F – Remboursement Sécurité Sociale à 40 %. Collectivités. AMM 316.324.0. (validation 1990). Commercialisé depuis 1975.

IPSEN - Institut de Produits de Synthèse et d'Extraction Naturelle - 30, rue Cambronne, 75737 Paris Cedex 15. Tél. (1) 47.34.10.95. *Consulter la fiche signalétique ou le dictionnaire Vidal pour une information complète.*



UNE DOSE 3 FOIS PAR JOUR

Facteurs de pronostic dans le cancer du sein

F. JACOB, M. DICATO, F. RIES

Département d'Hématologie-Cancérologie Centre Hospitalier de Luxembourg L-1210 Luxembourg

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein reste une des pathologies néoplasiques les plus fréquentes et les plus meurtrières de nos régions et cela malgré un arsenal thérapeutique important.

En plus du dépistage précoce, la lutte contre le cancer mammaire doit donc être intensifiée par un approfondissement des études cherchant à déterminer les facteurs étiologiques (de risque) ainsi que de pronostic.

En effet, de même que la connaissance de facteurs étiologiques est importante pour la mise au point de stratégies préventives voire de dépistage précoce ciblé, la connaissance de facteurs de pronostic est essentielle pour le choix de l'attitude thérapeutique la mieux adaptée à l'évolution naturelle de chaque tumeur et par conséquent à chaque malade.

Le présent article se propose de revoir les différents tests pronostiques utiles en cancérologie mammaire.

II. LES FACTEURS CLINIQUES

La classification TNM constitue la base de l'évaluation pronostique sur le plan clinique[1, 2].

La *taille tumorale* (T) est un facteur discriminant dans le sens où les tumeurs d'un diamètre inférieur à 2 cm sont plus favorables que celles dont la taille dépasse ce seuil (et notamment celles dont le diamètre est supérieur à 5 cm).

Ainsi, pour les tumeurs d'un diamètre inférieur à 2 cm, le taux de survie à 10 ans est d'environ 65% et le taux de récidive à 5 ans d'environ 11%, alors que pour les tumeurs dont le diamètre est supérieur à 5 cm, le taux de survie à 10 ans n'est que de 40% et les récidives à 5 ans sont observées dans 24% des cas.

Ces observations qui s'expliquent par une relation directe

entre la taille anatomique de la tumeur et la survenue de métastases, constituent la base théorique des campagnes de dépistage précoce des cancers mammaires.

Le siège de la tumeur n'a pas de valeur pronostique nette; par contre, la présence d'une *réaction inflammatoire* ainsi que l'extension vers le *plan cutané* signent un potentiel évolutif élevé.

La présence *d'adénopathies régionales (N+)* assombrit le pronostic et ceci d'autant plus que le nombre de ganglions (axillaires) envahis dépasse trois[3]. La survie à cinq ans n'est que de 40% pour les cas avec adénopathies (N+) alors qu'elle est de 80% lorsqu'il n'y a aucune adénopathie (N0).

Le curage chirurgical suivi d'une étude anatomopathologique avec recherche de micrométastases est le meilleur moyen pour établir le statut ganglionnaire puisque l'examen clinique et les explorations iconographiques sont d'une fiabilité trop médiocre[4].

Notons que si la nécessité d'un traitement adjuvant ne fait aucun doute chez les patients N+, l'attitude thérapeutique à l'égard des patients N0 est loin de faire l'unanimité et se trouve, à l'heure actuelle, au centre des débats en cancérologie sénologique[5, 6, 7, 8, 9, 10].

L'existence de *métastases* (M) et leur nombre ont un caractère très péjoratif. Les formes métastatiques ont, en effet, un taux de survie à 5 ans ne correspondant qu'au tiers du taux observé dans les formes non métastasées. Le «staging métastatique» est en général établi après scintigraphie osseuse et tomodensitométrie. Des travaux récents[11, 12] ont montré l'utilité de la recherche de micro-métastases médullaires par des techniques immunocytochimiques.

Le pronostic des cancers du sein parait être le même quel que soit le *sexe*. L'âge n'est pas, en lui-même, un facteur pronostique indépendant. Le caractère péjoratif d'un âge inférieur à 35 ans semble être lié au fait qu'à cet âge, les tumeurs indifférenciées sont plus fréquentes.

La *grossesse* menée à terme et la période *d'allaitement* sont réputées accélérer les néoplasies mammaires. Une étude récente[13] n'a cependant pas pu attribuer une valeur pronostique nette à ces circonstances physiologiques.

III. LES FACTEURS HISTO-PATHOLOGIQUES

La quasi totalité des cancers mammaires sont des adénocarcinomes.

Les carcinomes lobulaires *in situ* (LCIS) ont un pronostic excellent bien que dans ces cas, des carcinomes invasifs puissent se développer avec un taux de probabilité d'environ 1% par an.[14].

L'angiogénèse tumorale déterminée par le nombre de microvaisseaux néoformés dans les tumeurs constitue pour certains un facteur de mauvais pronostic[15].

Le pronostic est d'autant plus sombre que le carcinome est plus *indifférencié*, que le degré *d'anisonucléose* (importance des inégalités nucléaires) et *l'activité mitotique* sont plus élevés. Les paramètres sont examinés pour l'établissement de la classification histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) récemment affinée et modifiée[16, 17].

IV. FACTEURS CHIMIQUES

Le phénotypage pour les protéines stéroido-réceptrices, témoins de la différenciation cellulaire et de l'hormonosensibilité des tumeurs est d'une grande valeur pronostique dans les cancers du sein.

Il est admis que les carcinomes sans *récepteurs d'oestrogènes* (RE) présentent des rechutes plus fréquentes et plus précoces que les tumeurs exprimant des taux de protéine oestrogéno-réceptrice élevés[18]. Des résultats similaires ont été obtenus par le *récepteur à la progestérone* (PR), dont la synthèse semble refléter la présence d'un RE fonctionnel[19, 20, 21]. Soulignons que le *statut ménopausique* (qui pour certains constitue un facteur de pronostic indépendant) semble être le reflet du phénotype pour les récepteurs stéroidiens et surtout oestrogéniques. L'expression des RE augmente en effet avec l'âge (et donc après la ménopause) ce qui pourrait expliquer que le pronostic est plus favorable chez les femmes en période de post-ménopause.

L'étude des RE et des RP est maintenant un paramètre bien codifié et utilisé par la quasi totalité des cancérologues. Il convient néanmoins de souligner qu'une partie non négligeable des cancers récepteurs positifs (R+) (40% des tumeurs ER+ et 20% des PR + / ER+) échappent à l'hormonothérapie. Par ailleurs la valeur prédictive des protéines stéroido-réceptrices semble être limitée à la première décen-

Zusammensetzung: 1 Retarddragée Cedur retard enthält 400 mg Bezafibrat. 1 Dragée Cedur enthält 200 mg Bezafibrat. **Indikationen:** Alle Formen von Fettstoffwechselstörungen, die durch Ernährungs- und Verhaltensveränderungen oder Behandlung einer eventuell bestehenden Grundkrankheit nicht ausreichend beeinflußt werden können. **Kontraindikationen:** Eingeschränkte Nierenfunktion (Cedur retard bei Serumkreatininwerten ab 1,6 mg/dl. Cedur bei Werten über 6 mg/dl), Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber), Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Cholelithiasis, Gravidität, Laktationsperiode. Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Cedur retard oder Cedur besonders streng gestellt werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich meist passagere gastrointestinale Störungen. In einzelnen Fällen ist über allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Potenzstörungen, Haarausfall, Transaminasenanstiege und Myotoxizität mit Muskelschwäche oder -schmerzen in der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitige CPK-Erhöhungen und über leichte Abnahmen von Hämoglobin und der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können Anstiege des Kreatininspiegels und bei Nichtbeachten der Dosierungsrichtlinien durch Kumulation myotoxische Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse) auftreten. **Für die Verordnung:** Cedur retard: OP mit 30 und 100 Retarddragées. Cedur: OP mit 50 und 100 Dragées.
Rezeptpflichtig.

BOEHRINGER MANNHEIM

PROPHAC
5, Rangwé
L-2412 Howald
Tél.: 48 24 82

mannheim boehringer

Gastrosil® Tropfen

Gastrosil® 50 Injektionslösung – Gastrosil® Ampullen

Gastrosil®-Zäpfchen für Kinder und Erwachsene

Gastrosil® Tabletten – Gastrosil®-retard Kapseln

neu: Gastrosil®-retard mite Kapseln

rezeptpflichtig

so oder so: Gastrosil®

Gastrosil® Wirkstoff: Metoclopramidhydrochlorid

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 10,54 mg (≙ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 ml Lösung (≙ 17 Tropfen) enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 5,97 mg (≙ 5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Ampulle (≙ 2 ml) enthält 10,54 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Zäpfchen für Kinder enthält: Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg. 1 Zäpfchen für Erwachsene enthält: Metoclopramid 20 mg, Polidocanol 20 mg. 1 Retardkapsel enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 31,6 mg (≙ 30 mg Metoclopramidhydrochlorid) 1 Retardkapsel mite enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 15 mg Metoclopramidhydrochlorid). Gastrosil® 50: 1 Ampulle (≙ 10 ml) enthält 52,68 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 50 mg Metoclopramidhydrochlorid). Anwendungsgebiete: Motilitätsstörungen im oberen Magen-Darm-Bereich, z.B. bei Refluxkrankheit; Magenschleimhautentzündung; Sodbrennen. Zur unterstützenden, symptomatischen Behandlung bei Magen- und Zwölffinger-darmgeschwüren, Übelkeit und Erbrechen bei Leber- und Nierenerkrankungen, Schädel- bzw. Hirnverletzungen, Reisekrankheiten, Migräne; medikamenten-bedingte Übelkeit. Gastrosil® Injektionslösung: auch zur Behandlung von postoperativ drohender Darmatonie. Gastrosil® retard mite: auch symptomatisch bei diabetischer Gastroparese. Gastrosil® 50: Hochdosierte Metoclopramid-Therapie bei Übelkeit und Erbrechen durch das Zytostatikum Cisplatin. Gegenanzeigen: Phäochromozytom, prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® nicht empfohlen. Patienten mit Sorbitintoleranz (Fructoseintoleranz), z.B. bei Fructose-1,6-Diphosphatase-Mangel. Säuglinge und Kleinkinder bis zu 2 Jahren. Kinder unter 6 Jahren nur bei vitaler Indikation erhalten. Gastrosil® darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. Gastrosil® 50: Phäochromozytom (Geschwulst des Nebennierenmarks), prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® 50 nicht empfohlen. Schwangere, stillende Mütter und Kinder unter 14 Jahren sollten von der hochdosierten Infusionsbehandlung ausgeschlossen werden. Nebenwirkungen: Dyskinetisches Syndrom; i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG: Angaben des Herstellers beachten) bringt die Krampferscheinungen sofort zum Abklingen. Unruhezustände, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, verstärkte Darmtätigkeit, Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum. Bei Langzeitanwendung kann es zu Menstruationsstörungen kommen. Gastrosil® Lösung enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Nach Gabe von Gastrosil® Injektionslösung kann es bei Neugeborenen, besonders aber bei Frühgeborenen, zu einer Methämoglobinämie (Vermehrung von Methämoglobin im Blut) kommen. Gastrosil® 50: In Einzelfällen kann nach Injektion oder Infusion von Gastrosil® 50 ein dyskinetisches Syndrom (Krampferscheinungen im Kopf-, Hals-, Schulterbereich, Blickkrämpfe) und Parkinsonsche Krankheit auftreten. Bei Patienten mit erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft ist deshalb besondere Vorsicht erforderlich. Bei Auftreten von Krampferscheinungen muß Gastrosil® 50 abgesetzt werden. Durch i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG: Angaben des Herstellers beachten) als Gegenmittel können die Krampferscheinungen sofort zum Verschwinden gebracht werden, Müdigkeit oder motorische Unruhe, Schwindel, Durchfälle (Diarrhoe), ataktische Störungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg (Bradykardie), Depressionen vor allem nach Absetzen von Metoclopramid. Bei längerer Behandlung kann es zu Brustdrüsenschwellung, Milchabsonderung, Störungen des Monatszyklus. Gastrosil® und Gastrosil® 50 können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Gastrosil®: Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, 30, 50 und 100 ml Lösung, 5 Zäpfchen für Kinder, 5 Zäpfchen für Erwachsene, 5 Ampullen á 2 ml Injektionslösung; Gastrosil® 50: 5 Ampullen á 10 ml Injektionslösung; Gastrosil® retard: Packung mit 10, 20 und 50 Retardkapseln; Gastrosil® retard mite: Packung mit 10, 20, 50 und 100 Retardkapseln, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 2260

Littérature et échantillons: ACTESSA S.A.Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990

HEUMANN PHARMA

nie après le diagnostic et être négligeable comme facteur de risque à long terme[22, 23]. Notons enfin que le dosage des ER et PR est techniquement difficile dans les tumeurs de volume réduit (infracentimétrique).

La notion d'hormonodépendance a conduit à la caractérisation de deux protéines oestrogéno-induites utiles dans l'évaluation pronostique des cancers mammaires et en particulier les tumeurs de type NO.

La *cathepsine D* est une protéase acide lysosomiale trouvée à des taux élevés dans des tumeurs d'évolutivité péjorative (survie sans métastase et survie global courte)[24, 25]. La *protéine pS2*, absente du tissu mammaire normal[26] est synthétisée préférentiellement par les tumeurs d'évolutivité favorable. Sa présence est corrélée de façon significative à un allongement du temps de survie, à une diminution du nombre de récidives et de métastases, à une baisse du taux de mortalité ainsi qu'à une augmentation du taux de réponse au traitement hormonal[27, 28, 29].

La *cytométrie en flux* permet de déterminer la teneur en ADN (ploidie) et le pourcentage de cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire d'un grand nombre de cellules tumorales. Appliquée aux tumeurs mammaires obtenues par biopsie chirurgicale ou simple cytoponction à l'aiguille, elle permet de corréler l'existence d'une aneuploidie et d'une fraction élevée de cellules en phase proliférative *(phase de synthèse S)* à un pronostic médiocre caractérisé par des survies globales et sans rédicive raccourcies[30, 31] confirmant ainsi les travaux anciens ayant mis en évidence la valeur prédictive de la fraction proliférative déterminée par des techniques d'incorporation de *thymidine tritiée*[32].

Quelques travaux, non confirmés, ont rapporté un potentiel prédictif de certaines *anomalies caryotypiques* comme la perte d'une partie du bras court du chromosome 11[33].

La présence des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) est dans le cancer du sein un facteur pronostique péjoratif puisque les patientes dont les tumeurs ont les taux de récepteurs de l'EGF les plus élevés ont une survie sans métastase et une survie globale plus courtes[34] ainsi qu'un taux de réponse à l'hormonothérapie plus faible[35]. Différents travaux récents ont mis en évidence une valeur pronostique de l'oncogène *c-erbB-2/neu*, encore appelé *ngl* ou *Her-2*. Ce gène qui code pour une protéine apparentée au récepteur de l'EGF est amplifié respectivement surexprimé dans certaines tumeurs mammaires de mauvais pronostic[36, 37] et sa valeur prédictive serait particulièrement importante chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire (N+)[38]. D'autres travaux[39, 40, 41] n'ont cependant pas confirmé ces données et il convient de rester prudent sur la valeur pronostique réelle de cet oncogène. La même prudence s'impose concernant l'utilité éventuelle d'autres proto-oncogènes (comme c-myc, int-2, c-Ha-ras-1 ou c-mos) ou d'autres molécules impliquées dans la croissance autocrine (comme les récepteurs à la somatostatine ou à l'insulin-like-growth factor-1)[28].

V. CONCLUSION

En matière de pronostic en cancer du sein, la généralisation depuis 10 à 15 ans de la détermination des récepteurs hormonaux a été un pas essentiel en médecine prédictive pour certains sous-groupes de patients et peu satisfaisante pour d'autres.

L'euphorie d'une amélioration de pronostic avec la mesure de l'oncogène c-erb B-2/neu a été plutôt décevante, notamment dans le groupe de patients N-.

Le dilemme du pronostic est compliqué par le fait que les facteurs prédictifs sont d'ordre statistique et non individuel. Il faut espérer que grâce aux nouvelles biotechnologies l'affinement des caractères biologiques permettra de mieux définir les sous-groupes, voire l'individualité tumorale des patients à traiter.

1. Carter C.L., Allen C., Henson D.E. (1989)
   Relation of Tumor Size, Lymph Node Status and Survival in 24, 740 Breast Cancer Cases.
   Cancer 63: 181-187
2. Mc Guire W.L., Tandon A.K., Allred D.C. et al. (1990)
   How To Use Pronostic Factors in Axillary Node-Negative Breast Cancer patients.
   J. Natl Cancer Inst. 82: 1006-1015
3. Fisher B., Bauer M., Wickerham L. et al. (1983)
   Relation of Number of Positive Axillary Nodes to the Prognosis of Patients With Primary Breast Cancer.
   Cancer 52: 1551-1557
4. O'Dwyer P.J. et al. (1991)
   Axillary dissection in primary breast cancer.
   BMJ 302: 360-361

5. Hillner B.E., Smith T.J., (1991)
Efficacy and cost effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with node-negative breast cancer.
N Engl. J. Med 324: 160-168
6. Mc Guire W.L. (1989)
Adjuvant therapy of node-negative breast cancer.
N. Engl. J. Med 320: 525
7. De Vita V.T. (1989)
Breast Cancer Therapy: Exercising all our options.
N. Engl. J. Med 320: 527
8. Mansour E.G., Gray R., Shatila A. et al. (1989)
Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Node-Negative Breast Cancer.
N. Engl. J. Med 320: 485-90
9. Fisher B., Constantino J., Caroi P.H. et al. (1989)
A Randomized Clinical Trial Evaluating Tamoxifen in the Treatment of patients with Node-Negative Breast Cancer who have Estrogen-Receptor-Positive Tumors
N.Engl J. Med 320: 479-84
10. Fisher B., Redmond C., Dimitrov N. et al. (1989)
A Randomized Clinical Trial Evaluating Sequential Methotrexate and Fluorouracil in the Treatment of Patients with Node-Negative Breast Cancer who have Estrogen-Receptor-Negative Tumors.
N.Engl. J. Med 320: 473-8
11. Salvadori B., Squicciarini P., Rovini D. et al. (1990)
Use of Monoclonal Antibody MBrl to Detect Micrometastases in Bone Marrow Specimens of Breast Cancer Patients.
Eur J. Cancer 26: 865-867
12. Molino A., Colombatti M., Bonetti F. et al. (1991)
A comparative analysis of three different techniques for the detection of breast cancer cells in bone marrow.
Cancer 67: 1033-1036
13. Petrek A., Dukoff R., Rogatko A. (1991)
Prognosis of pregnancy-associated breast cancer.
Cancer 67: 869-872
14. Salvadori B., Bartoli L., Zurrida S. et al. (1991)
Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast.
Eur. J. Cancer 27: 35-37
15. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al. (1991)
Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma.
N. Engl. J. Med., 324: 1-8
16. Contesso G., Mouriesse H., Friedman S. et al. (1987)
The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1 010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy.
J. Clin Oncol. 5: 1378-1386
17. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Friedman S. et al. (1989)
Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR)
Cancer 64: 1914-1921
18. Parl F.F., Schmidt B.P., Dupont W.D. et al. (1984)
Prognostic significance of estrogen receptor status in breast cancer in relation to tumor stage, axillary node, metastasis and histopathologic grading.
Cancer 54: 2237-2242
19. Vollenweider-Zerargui L., Barrelet L., Wong Y. et al. (1986)
The predictive value of estrogen and progesterone receptor concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women.
Cancer 57: 1171-1180
20. Steward J.F., Rubens R.D., Millis R.R. et al. (1983)
Steroid receptors and prognosis in operable (Stage I and II) breast cancer.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 19: 1381-1387
21. Clark G.M., McGuire W.L., Hubay Ch.A. et al. (1983)
Progesterone receptors as a prognostic factor in stage II breast cancer.
N. Engl. J. Med., 309: 1343-1347
22. Spyraros F., Hacene K., Tubiana-Hulin M. et al. (1989)
Prognostic value of ER and PR in primary infiltrating ductal breast cancer.
Eur. J. Clin. Oncol., 23: 1233-1240
23. Aamdal S., Bormer O., Jorgensen O. et al. (1983)
ER and long-term prognosis in breast cancer.
Cancer 53: 2525-2529
24. Tandon A.K., Clark G.M., Chamness G. et al. (1990)

Cathepsin D and prognosis in breast cancer.
N. Engl. J. Med., 322: 287-302

25. Spyratos F., Brouillet J.P., Defrenne A. et al. (1989)
Cathepsin D: an independent prognostic factor for metastasis of breast cancer.
The Lancet, 1989, 2: 1115-1118

26. Rio M.C., Bellocq J.P., Daniel J.Y. et al. (1988)
Breast cancer associated pS2 protein: synthesis and secretion by normal stomach mucosa.
Science, 241: 705-707

27. Foekens J.A., Rio M.C., Seguin P. et al. (1990)
Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status.
Cancer Res., 50: 3832-3837

28. Foekens J.A., Van Putten W.L.J., Portengen H. et al. (1990)
Prognostic value of pS2 protein, EGF-R, IGF-1-R, and SS-R in patients with breast and ovarian cancer.
J. Steroid Biochem. Molec Biol., 37: 815

29. Schwartz L.H., Koerner F.C., Edgerton S.M. et al. (1991)
pS2 expression and response to hormonal therapy in patients with advanced breast cancer.
Cancer Res., 51: 624-628.

30. Clark G.M., Dressler L.G., Owens M.A. et al. (1989)
Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry.
N. Engl. J. Med., 320: 627-633

31. Fuhr J.E., Frye A., Kattine A.A. et al. (1991)
Flow cytometric determination of breast tumor heterogeneity.
Cancer 67: 1401-1405

32. Meyer J., Friedman E., Mc Crate M.M. et al. (1983)
Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine labeling.
Cancer 51: 1879-1886

33. Ali I.V., Lidereau R., Theillet Ch. et al. (1987)
Reduction to homozygosity of genes on chromosome 11 in human breast neoplasia.
Science, 238: 185-188

34. Sainsbury J.R.C., Farndon J.R., Needham G.K. et al. (1987)
EGFR status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer.
The Lancet 1: 1398-1402

35. Nicholson S., Sainsbury J.R.C., Halcrow P. et al. (1989)
Expression of epidermal growth factor receptors associated with lack of response to endocrine therapy in recurrent breast cancer.
The Lancet 1: 182-184

36. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. (1987)
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu Oncogène.
Science 235: 177

37. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. (1989)
Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer.
Science, 244: 707-711

38. Tandon A.K., Clark G.M., Chamness G.C. et al. (1989)
HER-2/neu oncogen protein and prognosis in breast cancer.
J. Clin Oncol. 7: 1120-1128

39. Van de Vijver M.J., Peterse J.L., Mooi W.J. et al. (1988)
Neu-protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer.
N. Engl. J. Med., 312: 1239-1245

40. Rio M.C., Bellocq J.P., Gairard B. et al. (1987)
Specific expression of the pS2 gene in subclasses of breast cancers in comparison with expression of the estrogen and progesterone receptors and the oncogene ERBB2.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 9243-9247

41. Ali I.N., Campbell G., Lidereau R. et al. (1988)
Lack of evidence for the prognostic significance of the c-erbB-2 amplification in human breast carcinoma.
Oncogene Res. 3: 139-146

Rantudil® retard

Gegen Rheuma

Wirkung: stark – Verträglichkeit: sanft

Wenn der Schmerz im Vordergrund steht.

Rantudil® forte

Wenn die chronischen Beschwerden dominieren.

Rantudil® retard

Zusammensetzung: 1 Kapsel Rantudil enthält 30 mg Acemetacin, 1 Kapsel Rantudil forte enthält 60 mg Acemetacin, 1 Kapsel Rantudil retard enthält 90 mg Acemetacin. Indikationen: Chronischer Gelenkrheumatismus, Psoriasis-Arthritis, aktivierte Arthrose/Spondylarthrose, M. Bechterew, Gichtanfall, Entzündungen der Gelenke, Muskeln, Sehnen und Schleimbeutel, chronische Lumbago-Ischialgie, posttraumatische/postoperative Entzündungen und Schwellungen, Thrombophlebitis und Vasculitis. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Indometacin und andere nichtsteroidale Entzündungshemmer sowie Neigung zu Überempfindlichkeit infolge Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen oder chronischen Atemwegsinfektionen; Vorausgegangenes oder bestehendes Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür (ausgenommen unter strenger ärztlicher Kontrolle). Sorgfältige Überwachung bei schwerer Leber-, Nieren- oder Herzinsuffizienz bzw. stark erhöhtem Blutdruck. Schwangerschaft, Stillzeit und Kinder unter 14 Jahren. Nebenwirkungen: Magen-Darm-Störungen sind möglich, gelegentlich Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl, selten Augenflimmern, vorübergehende Beeinträchtigung des Sehvermögens, Ohrenklingen, Müdigkeit, allergische Reaktionen, sehr selten pektanginöse Beschwerden, Ödeme, Magen-Darm-Geschwüre (z. T. mit Blutungen) sowie Leberfunktionsstörungen (u. U. mit Gelbsucht). Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird, verstärkt im Zusammenwirken mit Alkohol. Handelsformen: 20 Rantudil Kapseln; 50 Rantudil Kapseln; 20 Rantudil forte Kapseln; 50 Rantudil forte Kapseln; 20 Rantudil retard Kapseln; 50 Rantudil retard Kapseln. Tropon Arzneimittel Köln.

Rheuma-Forschung

Für Luxembourg: Integral S. A., Téléphone 48.56.56

– rezeptpflichtig –

Psychosomatik in der Praxis

Boris Luban-Plozza

Prof. Dr. med. Dr.h.c.
Leiter der
Psychosomatischen Station
Clinica Santa Croce
CH-6644 Orselina/Locarno

a) Beziehungsorientierte Medizin

Die Psychosomatische Medizin gilt als Lehre der körperlich-seelischen Wechselwirkungen: integrierend, nicht als Spezialwissenschaft.

Das limbische System ist die Verarbeitungszentrale für Erleben und Vegetativum. Bei Überbelastung kann Dekompensation zur falschen Weichenstellung führen. Es kommt – bildlich gesprochen – zur Entgleisung im Rangierbahnhof der Emotionen.

Drei Dinge machen den Kern der Psychosomatik aus:

1. Psychosomatik ist eine Einstellung, d. h. sie weist auf bestimmte internalisierte Werte seines Arztes hin;
2. Psychosomatik ist eine Wissenschaft, d. h. gesammeltes Wissen wird unter dem Gesichtspunkt der psycho-physischen Entsprechung konzeptualisiert;
3. Psychosomatik ist Handeln, d. h. ein Arzt stellt sich der psycho-physischen Einheit seiner Patienten, akzeptiert Konflikte, handelt und überprüft sein Handeln in Rückkopplung mit andern.

Die Balint-Methode dient der Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärzten und Medizinstudenten, aber auch von Krankenpflegern, Sozialarbeitern, Theologen usw. Sie geht von der Beobachtung aus, daß auch der „somatisch" tätige Arzt über ein differenziertes psychologisches Instrumentarium verfügt. Im Gegensatz zu seiner naturwissenschaftlich-technischen Ausrüstung hat er es aber nicht eigens zu handhaben gelernt. Dieses mehr oder weniger brachliegende ärztliche Rüstzeug besteht aus der Persönlichkeit des Arztes selbst, seiner Fähigkeit zu mitmenschlichen Beziehungen, seiner Emotionalität, seinem Mitgefühl, seiner Intuition. Es geht um das Phänomen Mensch (noch bevor er Patient wird).

Das differenzierteste Therapeutikum, das dem Arzt in der Praxis zur Verfügung steht, ist seine eigene Person. Von ihm geht der Brükkenschlag zum Patienten aus.

Aber auch die Helfenden brauchen Hilfe

Den Studenten – und nicht nur ihnen – sagen wir, sie sollen frech denken, aber vorsichtig handeln!

Die Möglichkeiten einer therapeutischen Kommunikation in der Praxis und im Krankenhaus sind vielfältig und für die Behandlung bedeutungsvoll. Dabei ist oftmals auch vom Arzt eine Umstellung der Einstellung erforderlich. Sie ist besonders bei Beziehungsstörungen wichtig, weil sie das zwischenmenschliche Erleben wahrnehmen lehrt. Die therapeutischen Erfolge sind um so aussichtsreicher, je besser das Arbeitsbündnis zwischen Arzt und Patient ist. Am Anfang steht also das Problem, sich mit dem Patienten zu verständigen. Hier steht an erster Stelle die Sprache des Patienten. Nur durch sie kann es zur Begegnung kommen, bei welcher der Kranke etwas von uns „mitnimmt" – im Sinne von Martin Buber: „Alles wirkliche Leben ist Begegnung."

b) Sprechen und Handeln

Hand und Wort sind gleichwertige therapeutische Methoden und sollten nebeneinander angewandt werden.

Das Wort, möglichst auch das richtige Wort, sollte immer gebraucht werden; das Medikament kann zusätzlich notwendig werden, manchmal auch das chirurgische Messer.

Das Wort begleitet das Wirken der Hand, das Hand-werkliche. Jede Untersuchung des Patienten ist der eigentliche Beginn der Therapie, und gerade hierbei ist das begleitende Gespräch eine wichtige, therapeutische Maßnahme.

Es erstaunt, wie viele Therapeuten mit todernster Miene mit ihren Patienten sprechen, auch wenn eine etwas lockere Stimmung und etwas provokatives Lachen nötig wären! Mit fast weinender Stimme verkünden sie unheilvolle Diagnosen, anstatt eher „Fenster und Türen" zu öffnen.

Dabei können beim Kranken Kräfte freigesetzt und aktiviert werden, die brachlagen oder „blockiert" waren. Das Immunsystem kann als sehr wichtiges Instrument positiv reagieren (Endorphine).

c) Körperliche Dimension

Das Allgemeingültige unserer Hilfe ist das strukturelle Element der „dialogischen" Beziehungsstruktur, welche einen lebendigen zwischenmenschlichen Austausch erlaubt. Dies sogar, wenn sich das entscheidende Geschehen vorwiegend in der körperlichen Dimension ereignet.

Wenn wir die Arzt-Patient-Beziehung als Angebot des Kranken an seinen Arzt und als Gegenangebot des Arztes an seinen Patienten formulieren, so ist darin bereits ein Verständnis für Symptom und Krankheit enthalten. Die Bedeutung der emotionalen Beziehung des Arztes zum Patienten kommt im Bündnis zwischen Arzt und Patient – in der Allianz – zum Ausdruck.

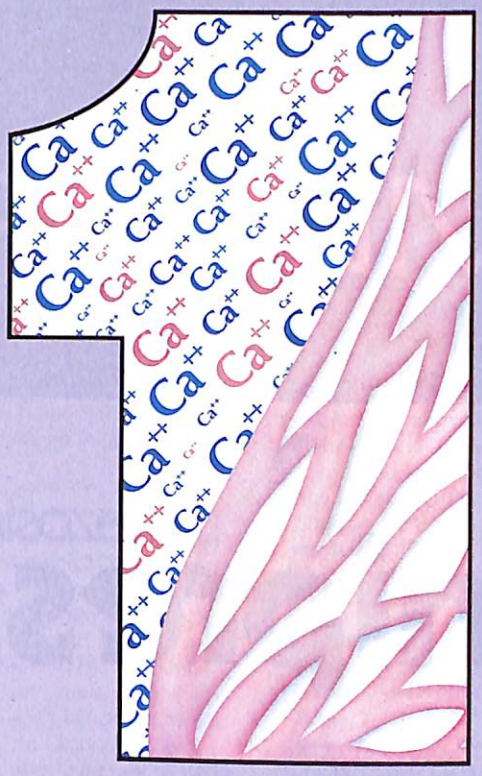
Dann heißt es nicht mehr: „Was hat dieser Kranke", sondern eher: „Was fehlt diesem Menschen?"

Der Körper des Kranken wird gewissermaßen zum „Schüttelbecher" der Angst und entwickelt eine eigene „Körpersprache". Mittels dieser Sprache versuchen die Patienten, ihre Symptome so lange zu verstärken, bis wir sie endlich hören. Wir müssen frühzeitig die Fähigkeit entwickeln, mit dem „dritten Ohr" zu hören und mit dem „dritten Auge" zu sehen.

d) „Eintrittskarte"

„Herr Doktor, Sie meinen wohl ich spinne, ich bin doch nicht nervenkrank!" Dieser Satz ist in einer hausärztlichen Praxis gefallen. Er dokumentiert die Angst der Patienten, hinter ihren körperlichen Beschwerden könnte vielleicht eine psychische Ursache stecken. Wirklichkeit ist, daß körperliche Leiden ohne Scheu gezeigt werden dürfen. Man darf sich dazu bekennen. Psychische Beschwerden hingegen wirken peinlich, sie beschämen. Sie werden am liebsten verheimlicht. Die Ärzte und das Gesundheitswesen sind eher auf das Kurieren körperlicher Symptome ausgerichtet. Die Mediziner werden besonders dafür ausgebildet. Wie kann man es den Patienten also verübeln, wenn sie zunächst ihre körperlichen Leiden vor dem Arzt ausbreiten?

Befindensstörungen sind zunächst so etwas wie eine Eintrittskarte in den „Medizinbetrieb". Zum Arzt oder ins Krankenhaus kommt man nicht mit Lebensschwierigkeiten oder Konflikten, sondern mit Symptomen.



Pour un contrôle optimal de l'hypertension

une prise par jour

Plendil®
(félodipine)

en toute sécurité

N.V. ASTRA PHARMACEUTICALS S.A.

AMLOR®
amlodipine

prazosine
minipress®

CLOZAN®
clotiazepam

ROERIG

ROERIG AFD. DIV. PFIZER N.V. S.A.
RUE LEON THEODORSTRAAT 102 1090 BRUSSEL BRUXELLES
TEL. 02/423.05.11

Auf Grund dieser körperlichen (oft auch seelisch bedingten) Beschwerden wird der Patient gründlich untersucht und medizinisch behandelt, wonach das Symptom dann verschwinden sollte. Ist dies aber nicht der Fall, wird das Symptom zum Ärgernis: für den Patienten, weil es ihn quält – für den Arzt, weil es nicht verschwindet.

Bei diesen Beschwerden können sich die beteiligten Faktoren der Krankheit ausdrücken, wie z. B. leib-seelische Krankheitsbereitschaft, Anfälligkeit, Lebensgeschichte, Lebensschwierigkeiten, unterdrückte Wünsche und Ärgernisse. Das Symptom kann so zum Schatzkästlein des ungelebten Lebens werden, das alles enthält, was den Patienten krank gemacht hat und was ihn gesund machen kann. Es ist deshalb wichtig, die Sprache des Symptoms zu verstehen, das Schatzkästlein zu öffnen und dessen Inhalt zu nutzen.

Diese verleiblichte Sprache der Seele wird man während der Behandlung verstehen lernen. Dabei kann es aber während dieser Zeit durchaus zu Symptomverschiebungen oder -verlagerungen kommen. Depressionen, Ängste oder seelische Spannungen können zu neuen körperlichen Symptomen führen; aus Herzbeschwerden können z. B. Magenbeschwerden werden. Diese neue Mitteilung müßte ebenfalls entschlüsselt werden, um sie verstehen und nützen zu können. Solche Schwankungen gehören aber zum natürlichen Heilungsvorgang.

Befindensstörungen sind ein häufiges Problem in der Allgemeinpraxis. Sie entsprechen dem Risiko einer vorzeitigen Somatisierung. Wir zitieren:

„Der Arzt soll nach den Ursachen einer Befindensstörung forschen. Hat er diese gefunden, so ist für ihn eine gültige Diagnose die Grundlage seiner Therapie. Dieser zunächst einfache und schlichte Tatbestand enthüllt sich nachher in der Konfrontation mit dem Patienten als außerordentlich kompliziert. Man erlebt sehr häufig, daß der Patient mit Befindensstörungen kommt und daß trotz aller Bemühungen kein Befund, der diese erklären könnte, feststellbar ist. Das andere Phänomen ist fast genauso häufig: es wird per Zufall ein Befund erhoben und trotzdem bestehen keine Befindensstörungen. Ein typisches Beispiel dafür ist die Osteochondrose der Lendenwirbelsäule, die per Zufall z. B. bei einer Röntgenaufnahme der Gallenblase oder bei einer Kontrolle der Nieren festgestellt wird.

Trotz des dabei erhobenen massiven Befundes sind keinerlei Befindensstörungen aufgetreten. Bei älteren Menschen tritt häufig eine weitere Komplizierung dieses Tatbestandes ein. Es ist ein Befund vorhanden, dieser ist aber nicht bekannt und macht auch keinerlei Beschwerden. Per Zufall wird der vorhandene Befund entdeckt (z. B. ein Magen-Ca.), aber nach wie vor führt der Befund zu keinerlei Befindensstörungen. Und schließlich ist einer der ganz typischen Patienten in der Allgemeinpraxis derjenige, der eine Vielzahl von Befindensstörungen angibt, ohne daß auch die genaueste Untersuchung irgendeinen systembezogenen kausalen organischen Befund dafür erheben läßt.

Die Schwierigkeit für den Allgemeinarzt besteht darin, aus solchen unspezifischen Anliegen, Befindensstörungen und oft Symptomen des Patienten, gleichzeitig konkreten Entscheidungs- und Handlungsnotwendigkeiten zu entsprechen. Er muß z. B. sofort entscheiden, ob die Befindensstörung zur Arbeitsunfähigkeit durch Krankheit führt oder nicht."

In der Praxis beteht häufig die Notwendigkeit zur Behandlung von Befindensstörungen, die in der Klinik nicht auftreten und mit denen der junge, zukünftige Arzt während der Ausbildung daher nie konfrontiert wird. Es läßt sich daraus etwas Exemplarisches in der Denkweise der Allgemeinmedizin ableiten.

Die Vernachlässigung des Befindens gegenüber den „harten Daten" des Befundes ist die Folge eines verkürzten Erfahrungsbegriffs in den Naturwissenschaften. Jedoch bemißt sich die Bewertung „krank" oder „gesund" immer auch am Befinden und dem Handlungsfreiraum des Patienten. Die Thematisierung des Befindens setzt die Möglichkeit intersubjektiver Erfahrung voraus. Mit-leidende Anteilnahme kann als subtiles diagnostisches und therapeutisches Instrumentarium verwendet werden.

Wir sind in der ärztlichen Praxis weit davon entfernt, die Phänomene des Befindens bzw. Mißbefindens als feine Indikatoren für im Entstehen begriffene Krankheitsprozesse diagnostisch und therapeutisch verwerten zu können. Der psychosomatisch Kranke kann oft sein Leiden nicht verbalisieren, aber desto lauter spricht er mit seiner Körpersprache und bietet seine somatischen Befunde an. Der Arzt muß sie suchen um sie zu finden und noch bevor er

die Organbefunde erhoben hat, sind bereits feinste Muskelverspannungen vorhanden.

e) Sich in Frage stellen

Ein Patient schreibt: „Ich danke allen Ärzten und Studenten, die sich selbst in Frage stellen, weil sie wissen, daß sie in ihrem Menschsein eine größere Bedeutung für den Patienten haben, als es vordergründig scheint."

Gesprochen wurde dieser Satz bei einem ganz besonderen Gespräch: „Betroffene sprechen mit Experten", anläßlich des 14. Internationalen Balint-Treffens auf dem Monte Verità, Ascona (Monte Verità-Gruppen).

Martin Buber tröstet uns ältere Therapeuten:

„Altsein ist etwas Herrliches, wenn man nicht verlernt hat, was Anfangen heißt."

f) Schmerz und Angst

Die Personen mit Spannungskopfschmerz haben höhere Werte im Spannungs-Rating und verminderte Werte in der Expressivität, sowohl während einiger Abschnitte als auch über die gesamte Situation hinweg.

Das Bild des Menschen als Schlüssel zum Verständnis von Schmerz und Leid erinnert uns daran, daß der Mensch nicht eine Krankheit hat, sondern daß er krank ist. Von der Unwissenheit zur Bewußtheit sollte die Brücke gebaut werden. Dann können die Patienten bewußter und sinnvoller mit ihren Ängsten umgehen.

Wir lernen jeden Tag von unseren Patienten.

Ich glaube, daß Krankheiten Schlüssel sind, die uns gewisse Tore öffnen. Es gibt Türen, die einzig die Krankheit mit ihrem Leiden öffnen kann.

g) „Täter des Wortes, nicht nur Hörer . . ."

Täter des Wortes sein bedeutet, anders als in der üblichen Weise zuzuhören. Zuhören allein genügt nicht. Mit diesem, aus Klagen und Beschwerden sich formenden Bild der unorganisierten Krankheit, wie Balint das nannte, macht der Kranke dem Arzt ein Angebot in seiner ganz persönlichen Art, eine persönliche Mitteilung.

Die stärkere Berücksichtigung der genauen neurologisch-körperlichen Untersuchung kann die Arzt-Patient-Beziehung festigen.

Lerne denken mit dem Herzen,
lerne fühlen mit dem Geist!
Theodor Fontane

h) Der Arzt als Arznei – keine Utopie

Bei unserer „Arbeit der Liebe" (Rilke) als Therapeuten stellen wir uns in einen Wandlungs- und Wahrnehmungsprozeß hinein.

Es geht um Angst und Vertrauen – um Beziehungsdiagnose und -therapie, mit dem Modell der Balint-Arbeit: vom Blick auf die Krankheit zur Kommunikation und Kooperation. Die menschliche Beziehung heilt – oder macht krank; und die Beziehung ist nicht durch Medikamente zu ersetzen. Seit Balint sprechen wir daher zu Recht von einer neuen Ära der Medizin. Können wir einen neuen Arzttypus wahrnehmen, „keimhaft wenigstens: den komplementären und integrativen Arzt der Wendezeit"? . . .

Es wird nach neuen Formen des therapeutischen Gesprächs gesucht, welche dem Arzt erlauben würden, allen Patienten Hilfe auf der ganzheitlichen Ebene anzubieten – als aktive Problemlöser – nicht nur passive Empfänger von Informationen. Eine solche Methode sollte ein Verständnis der wesentlichen Belange des Patienten und seiner Beziehung zum Arzt ermöglichen.

Der Helfer kann zur Hilfe werden.

Nur durch die eigene Verwundung können wir helfen.

Literaturhinweise

1) Angst des Patienten – Angst des Arztes. Forum 12. Springer-Verlag Heidelberg, Berlin, New York, London, Paris, Tokyo (1984)
2) Luban-Plozza B., Dickhaut H.-H. (Hrsg.) Praxis der Balint-Gruppen. Beziehungsdiagnostik und Therapie – 2. Auflage, Springer-Verlag Heidelberg, Berlin, New York, London, Paris, Tokyo (1984)
3) Luban-Plozza B., Knaak L., Dickhaut H.H. Der Arzt als Arznei. Das therapeutische Bündnis mit dem Patienten – 5. Auflage. Deutscher Ärzteverlag, Köln (1990).
4) Luban-Plozza B., Pöldinger W., Kröger F. Der psychosomatisch Kranke in der Praxis. Erkenntnisse und Erfahrungen – 5. Auflage. Springer-Verlag Heidelberg, Berlin, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong. Übersetzungen: Italienisch – Französisch – Englisch – Spanisch – Portugiesisch – Japanisch – Russisch (1989)
5) Ritsch D., Luban-Plozza B. Die Familie: Risiken und Chancen. Birkhäuser Verlag Basel, Boston (1987)

DIFLUCAN®
fluconazole

FELDENE®
piroxicam

VIBRATAB®
monohydrate de doxycycline
doxycyclinemonohydraat

TERRA-CORTRIL

PFIZER S.A.-N.V. · RUE LEON THEODORSTRAAT 102 · 1090 BRUXELLES · BRUSSEL

Pfizer

INHIBITEUR - ACE
A
DOUBLE ACTION

Ramace®

AU NIVEAU DU SYSTEME CIRCULANT

Les deux systèmes rénine - angiotensine interviennent dans le contrôle de la tension artérielle.

De plus, le système tissulaire joue un rôle essentiel dans l'apparition de modifications structurelles; notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche et la diminution de la compliance artérielle.

AU NIVEAU DU SYSTEME TISSULAIRE

Une meilleure inhibition de ce système tissulaire peut donc constituer un élément décisif dans le choix d'un INHIBITEUR - ACE.

TOUJOURS UNE PRISE PAR JOUR

Nephropathie par virus de Hantaan: premier cas décrit au Grand-Duché de Luxembourg

Wirth C.*,
Duhoux P.*,
Pouthier D.*

* **Centre Hospitalier de Luxembourg, Département de néphrologie**

Nous rapportons le premier cas décrit au Grand-Duché de Luxembourg de néphropathie causée par le virus de Hantaan. Il s'agit d'un jeune homme de 21 ans qui, deux semaines après avoir effectué des travaux dans une remise humide a développé un syndrome grippal avec nausées, vomissements puis une insuffisance rénale aiguë avec oligurie spontanément régressive. La sérologie a démontré la présence d'anticorps contre le virus de Hantaan au titre de 1/1024. Cette néphropathie particulière est bien décrite dans les pays voisins et ce diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une insuffisance rénale aiguë inexpliquée, surtout s'il y a notion de contact direct ou indirect avec des rongeurs sauvages.

We report the first case of acute renal failure due to Hantaviridae observed in the Grand-Duchy of Luxemburg. A forthnight after working in a damp house, a 21 year old man developed fever, chills, headache followed by nausea and vomiting and an oliguric acute renal failure which resolved spontaneously. The level of antibodies against Hantavirus was very high. This particular renal syndrome has been well documented in neighbouring countries. The diagnosis of Hantaan virus infection should be considered for all patients with acute renal failure of unknown origin especially when there has been direct or indirect contact with rodents.

Depuis la guerre de Corée, de nombreuses publications ont décrit un syndrome caractérisé par de la fièvre, des céphalées, des manifestations hémorragiques et une insuffisance rénale[5]. Parfois mortelle, cette affection a été dénommée fièvre hémorragique de Corée. Rapidement, il est devenu évident qu'il ne s'agissait pas d'une nouvelle maladie, des cas similaires ayant été rapportés en Chine, au Japon, en Russie et dans les pays scandinaves sous des noms divers depuis le début du siècle et même auparavant. La dénomination «Fièvre hémorragique avec syndrome rénal» proposée par l'O.M.S.[7] prête à confusion car le syndrome hémorragique fait souvent défaut. Dès lors il est plus correct actuellement de parler d'infection, de maladie ou de néphropathie par virus de Hantaan[2]. En Europe, cette affection a été décrite pour la première fois en Belgique à l'occasion d'une épidémie survenue dans un laboratoire de recherche[3]. Depuis lors plusieurs cas sporadiques ont été rapportés en France[1, 4, 8, 9, 10, 14, 15], en Belgique[17, 22], aux Pays-Bas[16], au Royaume-Uni[8] et en Allemagne. La transmission de la maladie par animaux de laboratoire a aussi été décrite aux Pays-Bas[16] et au Royaume-Uni[13].

Nous rapportons ici le premier cas de néphropathie par virus de Hantaan documenté au Grand-Duché de Luxembourg. Il est probable que ce virus est à l'origine d'un certain nombre d'insuffisances rénales aiguës restées inexpliquées.

CAS CLINIQUE

Les antécédents de ce jeune homme de 21 ans sont sans particularités. Il est ouvrier d'usine (fabrication de laine d'acier). Très sportif, il fait plusieurs heures de vélo par jour dans la forêt. Deux semaines avant l'épisode actuel, il a rangé une vieille pièce humide, annexe de sa maison. Par ailleurs, il se promène régulièrement dans la forêt.

Le 17/4/90, il remarque une fatigue anormale qu'accompagnent des frissons, des céphalées, des myalgies et un écoulement nasal. La température n'est pas mesurée. Le lendemain, il consulte son médecin traitant qui prescrit du paracétamol et un sirop antitussif. Le 19/4 apparaissent des douleurs lombaires bilatérales, plus marquées à droite puis le 21/4 des douleurs abdominales diffuses ainsi que des nausées et des vomissements qui motivent une consultation dans un service d'urgence. De la butylscopolamine (Buscopan®) et un antiacide (Maalox®) sont prescrits. En l'absence d'amélioration et devant l'installation d'une oligurie, le patient reconsulte son médecin traitant le 23/4 qui, après bilan biologique, nous l'adresse pour insuffisance rénale aiguë.

A l'admission, le patient est apyrétique. Il est bien orienté dans le temps et dans l'espace. La peau est pâle. Il existe une injection conjonctivale. Il pèse 62,5 kg pour 1,72 m. Les bruits du coeur sont réguliers à 60/min et la tension artérielle est de 120/90 mmHg. L'auscultation et la percussion pulmonaires sont normales et symétriques. Il n'y a pas d'organomégalie. L'abdomen est globalement sensible à la palpation sans défense. Le transit est présent. La percussion des fosses lombaires est très douloureuse. On palpe de petites adénopathies supraclaviculaires et latérocervicales bilatérales. La dentition est en très mauvais état. Les pouls périphériques sont tous palpés et il n'existe pas de souffle carotidien. L'examen neurologique est banal.

Examens sanguins: V.S. 24/52 mm, créatinine 592,3 μmol/l (6,7 mg/dl). Elévation de l'urée et de l'acide urique jusqu'à des maxima de 19,4 mmol/l (117 mg/dl) et de 0,61mmol/l (10,4 mg/dl). Hypocalcémie à 2 mmol/l (8 mg/dl) avec hyperphosphorémie à 1,7 mmol/l (5,2 mg/dl). Leucocytose et formule leucocytaire normales, hémoglobine 126 g/l (12,6 g/dl). Thrombopénie légère à l'admission avec plaquettes sanguines à 143000/mm^3 et thrombocytose les jours suivants (805000/mm^3 le 29/4). Coagulation normale, légère élévation des transaminases GOT 36UI et GPT 53UI. Bilan immunologique sans particularité.

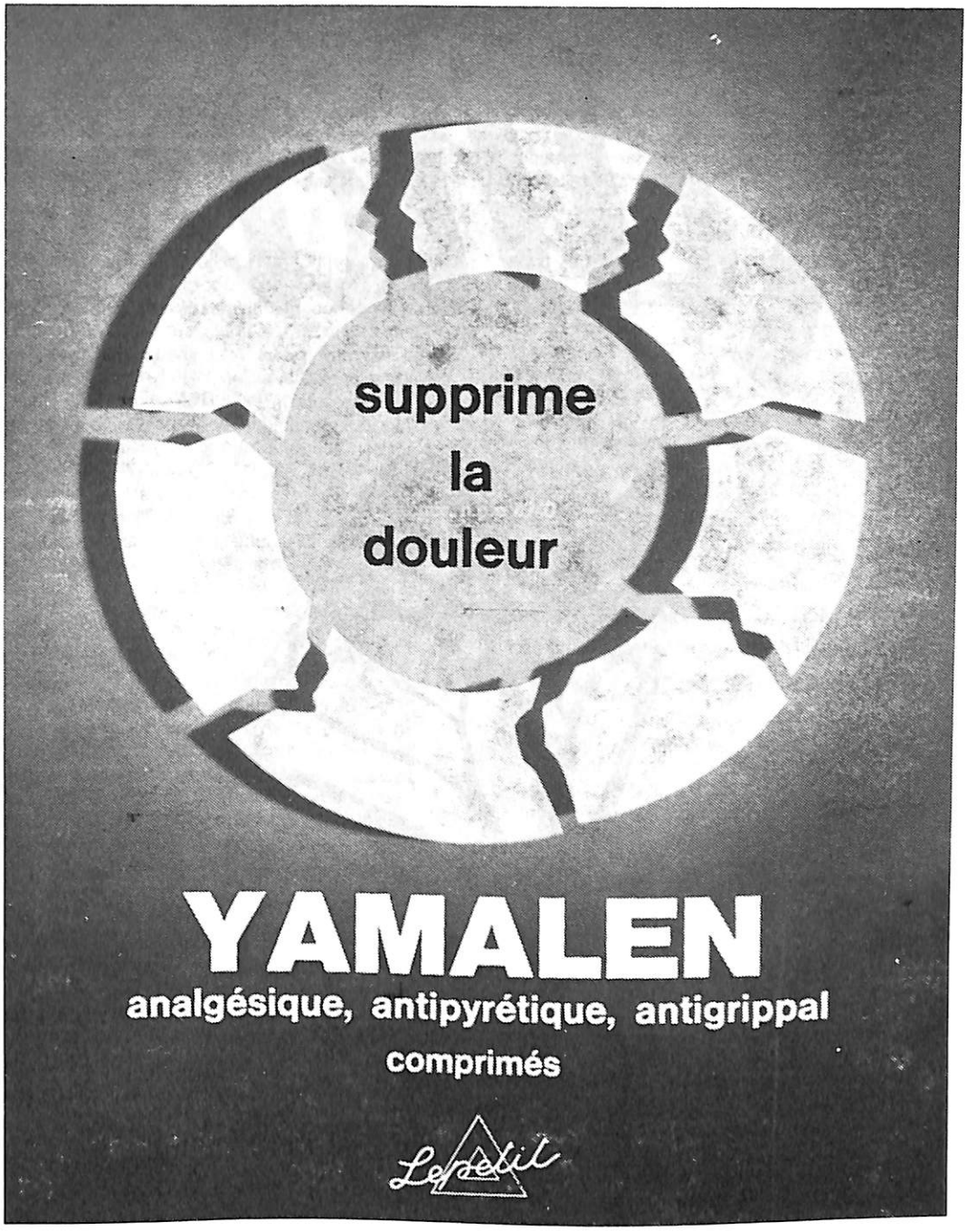
Examens urinaires: Au sédiment urinaire, présence de leucocytes et d'érythrocytes. Culture stérile. Protéinurie sélective de 4,3 g/24 h. Clearance de la créatinine 23 ml/min/1,73 m^2.

Echographie rénale: Deux reins globuleux, élargis dans leur axe transverse. La région sinusale paraît comprimée, l'échogénéicité du parenchyme augmentée. Pas d'image lithiasique ni de dilatation des cavités pyélocalicielles. Vessie et prostate sont de morphologie et d'échogénéicité normales.

Radiographie du thorax: normale.

ECG: Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

L'évolution sera rapidement et spontanément favorable avec reprise d'une diurèse satisfaisante dès le lendemain et phase polyurique du 25 au 26/4 (5500 ml/24 h). Le patient



Délivrance sur prescription médicale
Prophac – 5, Rangwé – L-2412 Howald

Xanax®

Upjohn

quitte le service le 28/4. A la sortie, la créatininémie est à 115 µmol/l (1,3 mg/dl), il n'y a plus ni protéinurie ni hématurie microscopique.

L'examen sérologique pour le virus de Hantaan revient positif et les taux maximaux d'anticorps, obtenus dès le 24/4 sont: IgG 1/1024 et IgM 1/256. Un mois plus tard le 31/5 les IgG sont à 1/256.

DISCUSSION

La néphropathie par virus de Hantaan est due aux virus du groupe des Hantaviridae, sous-groupe des Bunyaviridae comprenant notamment les virus Hantaan, Prospect Hill, Puumala, Seoul, Leaky[5] qui ont en commun la séquence 3' de l'ARN qui la différencie des autres genres[5, 23]. Les Bunyaviridae constituent un groupe de virus pouvant causer un syndrome de fièvre hémorragique tout comme certains Arenaviridae, Filoviridae, Togaviridae. La forme sévère de la maladie, rencontrée en Asie et dans l'Est de l'Union Soviétique est causée par le genre Hantaan alors que la forme bénigne, rencontrée en Scandinavie et en Europe est due au genre Puumala[19]. Sur le plan épidémiologique, on distingue une forme rurale dans laquelle le réservoir est soit le mulot (Brandmaus) soit le campagnol (Rötelmaus), une forme urbaine transmise par des rongeurs péri-domestiques, comme le rat et des contaminations accidentelles en laboratoire[5, 12, 19, 20, 23]. Contrairement à ce qu'on a pu voir en temps de guerre, les cas observés actuellement dans nos régions sont de caractère sporadique et surviennent le plus souvent après contact direct ou indirect avec des rongeurs sauvages[25].

D'après Charles Van Ypersele de Strihou, on observe trois phases dans le décours de la maladie[23], phases qui dans le cas présenté ci-dessus sont très bien individualisées.

La première phase est caractérisée par un syndrome grippal avec fièvre, céphalées, myalgies, photophobie et érythème pharyngé. Parfois il y a une toux productive, une injection conjonctivale et une myopie aiguë transitoire.

Pendant la deuxième phase, 3-6 jours après le début de la fièvre, les patients se plaignent de lombalgies souvent bilatérales, parfois unilatérales droites et de douleurs abdominales importantes avec nausées et vomissements.

Finalement, 4-10 jours après le début de l'affection commence la troisième phase caractérisée par l'insuffisance rénale aiguë avec souvent oligurie. Elle est maximale entre le 7e et le 13e jour après le début de la fièvre. La tension artérielle reste le plus souvent normale et il n'y a pas d'oedèmes. Il existe souvent une protéinurie parfois très importante ainsi qu'une hématurie microscopique. L'hémodialyse n'est que rarement nécessaire et la guérison sans séquelles survient habituellement dans un délai de 11 jours à plusieurs mois. Contrairement à ce qu'on observe dans les formes sévères de la maladie, dans la forme bénigne, les manifestations extrarénales graves comme les pétéchies cutanéomuqueuses, le mélaena, l'oedème pulmonaire, les accidents cérébrovasculaires et les convulsions sont rares. Par contre, une thrombopénie plus ou moins marquée constitue un signe fréquent et assez spécifique de la maladie. Un syndrome inflammatoire ainsi qu'une discrète élévation des CPK et une cytolyse modérée sont souvent rencontrés.

Dans certains cas, une biopsie rénale a été réalisée. L'image histologique est celle d'une néphrite interstitielle aiguë, les lésions glomérulaires étant peu prononcées[7, 8, 10, 15, 22].

Le diagnostic différentiel se fait d'une part avec une néphropathie médicamenteuse, bon nombre de patients recevant des antiinflammatoires non stéroïdiens et/ou des antibiotiques pendant la première phase de la maladie[23]. La douleur lombaire unilatérale peut orienter vers un problème urologique, les douleurs abdominales vers une appendicite et c'est ainsi qu'ont été décrits plusieurs cas de laparotomies exploratrices réalisées pour douleurs abdominales violentes chez des patients atteints de néphropathie par virus de Hantaan[14]. Finalement, le diagnostic différentiel se pose également avec la leptospirose ictéro-hémorragique: parmi des malades chez qui on suspectait ce diagnostic, le taux de patients avec anticorps contre le virus de Hantaan était nettement supérieur à celui retrouvé dans la population générale[21].

Avec la mise au point d'un test sérologique, le diagnostic de cette affection est devenu beaucoup plus facile à poser. En 1976, Lee et coll. ont mis en évidence dans les poumons du rongeur apodemus agarius un antigène réagissant avec le sérum des sujets atteints de la maladie. Ils ont pu caractériser cet antigène comme étant un virus, le cultiver et l'inoculer à des rongeurs sains[11]. En cas d'infection humaine, les anticorps apparaissent dès la première semaine de la maladie, leur taux reste maximal pendant 2-3 semaines puis diminue progressi-

vement. Dans nos régions, parmi la population générale, la prévalence d'anticorps contre le virus de Hantaan est de l'ordre de 1-2%[21]. Pour poser le diagnostic de l'affection il faudrait idéalement une séroconversion[14]. En pratique, la prévalence d'anticorps étant faible dans la population générale, un titre de 1/64 peut être considéré comme présomptif de la maladie. Notre patient avait en plus initialement une sérologie positive pour les IgM.

Le virus se multiplie dans les tissus du vecteur sans que celui-ci ne manifeste de signe de maladie[6]. Le virus est éliminé par les selles, les urines et la salive du rongeur[6, 19] et l'homme s'infecte par microgouttelettes via contact direct ou indirect avec le rongeur, sur son lieu de travail (bûcheron, garde-forestier) ou pendant ses loisirs[4, 9, 14]. Dans le cas présenté, le contact avec le vecteur a pu se faire soit au cours des promenades en forêt soit lors du rangement dans la pièce humide. L'incubation est de l'ordre de 15-20 jours[4, 19, 23]. De nombreuses publications mentionnent le caractère saisonnier de l'affection (printemps et automne) lié à l'écologie des vecteurs. La démographie des vecteurs explique également le nombre important de cas observés pendant l'année 1983[4, 7, 8, 9, 24]. En Asie, quelques cas de transmission transplacentaire avec mort in utéro ont été décrits mais des transmissions interhumaines n'ont pas été publiées.

En conclusion, la maladie par virus de Hantaan doit désormais être considérée comme ubiquitaire. Il faut y penser devant une insuffisance rénale aiguë inexpliquée survenant dans les suites d'un syndrome grippal, surtout lorsqu'il y a eu contact direct ou indirect avec des rongeurs sauvages. L'évolution est presque toujours favorable.

1. Chanard J., Melin J.-P., Milcent Th., Carquin J., Dropsy G. et al.
   Focus of Muroïd Virus Nephropathy in France.
   The Lancet (Letter) 98, 194.
2. Desmyter J., van Ypersele de Strihou Ch., Van der Groen G.
   Hantavirus Disease.
   The Lancet (Letter) 158, 194.
3. Desmyter J., Johnson K.M., Deckers G., Le Duc J.W., Brasseur F. et al.
   Laboratory Rat Associated Outbreak of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome due to Hantaan-like Virus in Belgium.
   The Lancet 1445, 1983.
4. Durnon E., Brion N., Gonzales J.P., Mc Cormick J.-B.
   Further Case of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome in France.
   The Lancet 1414, 1983.
5. Editorial.
   Hantavirus Disease.
   The Lancet 407, 1990.
6. Gärtner L., Emmerich P., Schmitz H.
   Hantavirusinfektionen als Ursache von akutem Nierenversagen.
   Dtsch. Med. Wschr. 113, 937, 1988.
7. Guyon B., Bourscheid D., Ory J.-P., Delacour J.-L., Daoudal P.
   Les fièvres hémorragiques avec syndrome rénal dues aux Hantavirus en France.
   Schweizer Rundschau Med. (Praxis) 76, 1297, 1987.
8. Hory B., Saint Hiller Y., Perol C.
   Néphropathie interstitielle aiguë secondaire à une infection par virus de Hantaan.
   La Presse Médicale 13, 1251, 1984.
9. Hurault de Ligny G., Prieur J.-P., Schmit J.-L., Kessler M., Canton P. et al.
   Ten New Cases of HFRS in North-Eastern France.
   The Lancet (Letter) 864, 1984.
10. Kessler M., Prieur J.-P., Hurault de Ligny B., Schmit J.-L., Dureux J.-B.
    La fièvre hémorragique avec syndrome rénal: A propos de treize cas observés en Lorraine.
    Néphrologie 4, 147, 1986.
11. Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M.
    Isolation of the Etiologic Agent of Korean Haemorrhagic Fever.
    The Journal of Infectious Diseases 3, 298, 1978.
12. Lee H.W.
    Hantavirus Infection in Asia.
    Seoul 1987 WHO collaborating Centre for Virus Reference and Research. The Institute for Viral Disease Korea University.
13. Lloyd G., Bowen E.T.W., Jones N., Pendry A.
    HFRS Outbreak associated with Laboratory Rats in U.K.
    The Lancet (Letter) 1175, 1984.
14. Mélin J.-P., Toupance O., Milcent T., Lavaud S., Burnois J.P.
    Fièvre hémorragique avec syndrôme rénal due au virus de Hantaan ou à un virus sérologiquement apparenté.

15. Méry J.-P., Dard S., Charmouard J.-M., Durnon E., Bricaire F. et al.
Muroïd Virus Nephropathies
The Lancet (Letter) 845, 1983.

16. Osterhaus A.D.M.E., Gruen J., Uytdehaag F.G.C.M., Van Steenis G., Van der Groen G. et al.
Hantavirus Nephropathy in the Netherlands.
The Lancet 338, 1989.

17. Paul G., Bourgeois A., Brasseur A., Novik V., Donckier J. et al.
Cave Clethrionomyem glareolum
Louvain Medical 109, 433, 1990.

18. Pilaski J., Ellerich C., Kreutzer T., Lang A., Benik W. et al.
Haemorrhagic fever with renal syndrome in Germany.
The Lancet (Letter) 111, 1991.

19. Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre
Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Hantaan Virus Infection.
British Medical Journal 290, 1410, 1985.

20. Rollin P.E., Baylet R., Rodhain F., Coudrier D., Sureau P. et al.
Evidence sérologique de l'existence d'un hantavirus chez le rat Rattus Norvegicus en milieu rural en France.
La Presse Médicale 16, 537, 1987.

21. Van der Groen G., Piot P., Desmyter J., Colaett J., Muylle L. et al.
Seroepidemiology of Hantaan-related Virus Infections in Belgian Populations.
The Lancet (Letter) 1493, 1983.

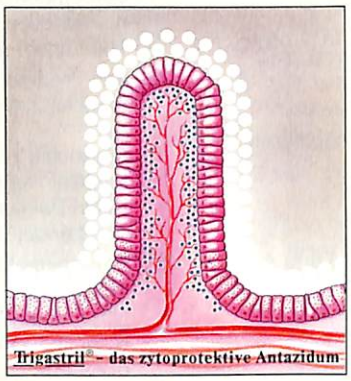
22. Van Ypersele de Strihou Ch., Vandenbroucke J.-M., Levy M., Doyen C., Cosyns J.P.
Diagnosis of Epidemic and Sporadic Interstitial Nephritis due to Hantaan-Like Virus in Belgium.
The Lancet (Letter) 1493, 1983.

23. Van Ypersele de Strihou C., Van der Groen G., Desmyter J.
Néphropathie à Hantavirus en Europe Occidentale: Ubiquité des Fièvres hémorragiques avec syndrome rénal.

24. Verhagen R., Van der Groen G., Ivanov A., Van Rompaey J., Leirs H., Verheyen W.
Occurence and Distribution of Hantavirus in Wild Living Mammals in Belgium.
Acta Virol 31, 43, 1986.

25. Zeier W., Andrassy K., Waldherr R., Ritz E.
Akutes Nierenversagen durch Hantavirus.
Dtsch Med. Wsch. 111, 270, 1986.

Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum regeneriert und stabilisiert die Mukosa-Barriere bei

- Reizmagen
- Gastritis
- Erosionen
- Ulzera

Trigastril® Tabletten
Trigastril® 75 Gel
Trigastril® 50 Granulat

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (≙ 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg (entsprechend 25 mval Neutralisationskapazität). Trigastril® 75 Gel: 1 Einzeldosis (≙ 10 ml ≙ 1 Beutel ≙ 11,87 g) enthält: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (≙ 969 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (≙ 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (≙ 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg, Calciumcarbonat 200 mg. **Anwendungsgebiete:** Magenschleimhautentzündungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi et duodeni) sowie Entzündungen der Speiseröhre durch Rückfluß von Mageninhalt (Refluxösophagitis), vor allem im Zusammenhang mit Beschwerden wie Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Schmerzen; Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Trigastril® Tabletten: auch bei Völlegefühl. **Gegenanzeigen:** Hypercalcämie, Hypermagnesämie. Trigastril® 75 Gel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. **Hinweis:** Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von mehr als 36 Tabletten oder 18 Beuteln Granulat oder 12 Einzeldosen Trigastril® 75 Gel (≙ 120 ml ≙ 12 Beutel) pro Tag zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel können den pH-Wert des Urins beeinflussen, was insbesondere für Patienten mit Nierensteinen (Calciumphosphat-Steine) wichtig ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Spiegels von Magnesium und Aluminium im Serum kommen. Eine hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum kann zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalisierung) führen. Bei Einnahme von Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sind zusätzlich die Änderung der Stuhlbeschaffenheit und der Stuhlfrequenz sowie Verstopfung insbesondere bei hoher Dosierung möglich. Trigastril® 75 Gel enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Bei Personen, die gegen diese Stoffe empfindlich sind, können allergische Reaktionen ausgelöst werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sollten nicht zeitgleich mit anderen Arzneimitteln (z. B. Tetrazyklinen, Digoxin, Desoxycholsäurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidin und Cumarinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflußt werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel in ein- bis zweistündigem Abstand zu Trigastril® eingenommen werden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20, 50 und 100 Tabletten; Packung mit 20, 50, 200 und 2x 200 ml Gel; Packung mit 20 und 50 Beuteln Granulat; Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO
8500 Nürnberg · Postfach 2260
Stand: Dezember 1990

Littérature et échantillons:
ACTESSA S.A. Groupe C.P.L.
L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE

Trigastril®

HEUMANN PHARMA

Drug-induced auto-immune Reactions

Prof. R.L. HUMBEL

Laboratoire de Biochimie-Immunopathologie Centre Hospitalier de Luxembourg

Adverse reactions to drugs can be divided into two broad groups. First there are those which occur early in treatment and which are thought to be due to a direct toxic effect of the drug. Secondly there are adverse reactions, which are considered to be immunologically mediated as judged by the appearance of clinical and/or serological manifestations of auto-immunity.

At least 50 drugs have been reported with the potential to induce immune disregulation leading to autoimmunity. Patients treated with by these drugs often develop autoantibodies and sometimes clinical manifestations of systemic or organ-specific autoimmune diseases. These manifestations generally appear after long periods of treatment and disappear when the drug is stopped.

Drugs inducing immune-disregulation

Drugs known to induce incidently autoimmunity are LMW compounds (150-500 daltons), which are generally considered to be not immunogenic themselves. From a therapeutical perspective, the majority of drugs are anti-infectious agents, ß adrenergic receptor blocking compounds and drugs acting at the central nervous system. They belong to different chemical classes and include, with some exceptions, compounds that are heterocyclic and/or contain an aromatic group, or sulfhydryl groups (see table 1).

Definition of autoimmune reactions induced by drugs

Markers of autoimmunity following exposure to drugs are the finding of autoantibodies and, in some cases, the development of clinical symptoms of spontaneous autoimmune disease. Thus, we can distinguish between patients who have drug-induced

Table I: CHEMICAL CLASSES OF DRUGS INDUCING DRUG-RELATED LUPUS

AROMATIC AMINES	HYDRAZINES
Procainamide	Hydralazine
Practolol	Dihydralazine
	Isoniazid
	Iproniazid
HYDANTOINS	THIOURELEYNES
Phenytoin	Propylthiouracyl
Nephenytoin	Methimazole
Ethonoin	
Nitrifurantoin	
OXAZOLIDINEDIONES	SUCCINIMIDES
Paramethadione	Phensuximide
Trimethadione	Ethosuximid
	Methsuximide
BIBENZAPINES	PHENOTHIAZINES
Carbamazepine	Chlorpromazine
SULFONAMIDES	PYRAZOLONES
Sulfasalazine	Phenylbutazone
Sulfadiazine	Phenopyrazone
AMINO ACIDS	ALKYL AMINES
D-penicillamin	Zimeldine
Captopril	
Methyldopa	
L-Tryptophan	
GOLD PREPARATIONS	HALOTHANE

autoantibodies and those who have a drug-induced autoimmune illness. The most commonly observed clinical symptoms are those resembling the systemic disease, lupus erythematosus. Some drugs are also responsible to induce hepatitis.

Drug induced autoantibodies

The first evidence for an autoimmune reaction can be the detection of autoantibodies. Two types of autoantibodies can be produced in drug induced autoimmunity. In the first type we find "Known autoantibodies", which occur also in idiopathic autoimmune diseases. In the second type we find particular autoantibodies which are never seen in spontaneous human autoimmune diseases. Different drugs appear to be associated with different antibody profiles and certain drugs elicit the production of highly specific autoantibodies (see table 1).

Autoantibodies are principally directed towards common cell structures, i.e. nucleus, cytoplasmic organelles and membrane components, or towards organ specific constituants. Non-organ specific autoantibodies found in drug-induced autoimmune reactions are mainly anti-nuclear antibodies. These appear to be primarily directed against chromatin, but not against DNA. Autoantibodies in patients treated with procainamide and hydralazine are largely restricted to histones. Both IgM and IgG anti-histone antibodies have been detected. Different drugs are associated with different anti-histone profiles. In procainamide induced lupus, the strongest and most common response was found against histone H2B. In contrast, in hydralazine-induced lupus, the predominant response was directed against histone H3. Methyldopa induced lupus is associated with antibodies to histone H1 class. Anti-centromere antibodies, previously described as a specific marker for CREST syndrome, were recently reported in 7 arthritic patients treated with D-penicillamine. None of these patients, however, developped features of a connective tissue disease.

Anti-cytoplasmic antibodies include antibodies reacting with cytoplasmic organelles (mitochondria, microsomes, ribosomes) and with constituants of the cytoskeleton (Actin). They are mainly found in drug-induced hepatotoxicity with auto-immune serologic reactions. The drugs most often associated are clometacin, iproniazid and tienilic acid. For most of these drugs there is a particular corresponding specificity for the antibodies: for clometacin, anti-actin antibodies; for iproniazid, anti-M6 mitochondrial antibodies; for tienilic acid, anti-liver and kidney microsomal antibodies (LKM); and for dihydralazine, anti-liver microsomal antibodies. Autoantibodies which react with cytoplasmic components of neutrophil granulocytes are indicative of vasculitic diseases. These antibodies have different specificities. ANCA (anti-protease 3) are specific markers for Wegener's granulomatosis. Anti-Myeloperoxydase (MPO) and anti-Elastase are found in other vasculitic conditions, mainly with renal involvement. Circulating antibodies against MPO and Elastase have recently been detected in SLE patients as well as in hydralazine-induced lupus. Monitored during a 2 year follow-up period, anti-MPO antibodies were found to persist, whereas anti-Elastase antibodies were rapidly eliminated after withdrawal of the drug.

Anti-cardiolipin antibodies and circulating anticoagulants have been associated with hydralazine, procainamide and, in particular, chlorpromazine treatments. Patients who received phenothiazines for 10 years and who de-

Table II: PRINCIPAL DRUG-INDUCED AUTOANTIBODIES

	DRUGS IMPLICATED
ANTI-NUCLEAR ANTIBODIES	Many Drugs
– Histone H1	α-Methyldopa
– Histone H2A/H2B	Procainamide (100%)
– Histone H3/H4	Hydralazine (100%)
– Centromeres	D-Penicillamine
ANTI-CYTOPLASMIC ANTIBODIES	
– Mitochondria M3	Venocuran (70%)
– Anti-Elastase, MPO	Hydralazine (6 cases)
RHEUMATOID FACTORS	Procainamide (50%)
	Hydralazine (20%)
ANTI-CARDIOLIPIN ANTIBODIES	
– Circulating Anticoagulant	Hydralazine
	Chlorpromazine
ANTI-RH D ANTIBODIES	
– Coombs test positive	α-Methyldopa
	Procainamide (30%)
ANTI-THYROID ANTIBODIES	
– Anti-Microsomes	Amiodarone
– Anti-Thyroglobuline	Amiodarone
– Anti-R-TSH	Amiodarone
ANTI-ACETYLCHOLINE RECEPTOR	D-Penicillamine
ANTI-SKIN ANTIBODIES	D-Penicillamine
ANTI-INSULINE	Methimazol

veloped anti-cardiolipin antibodies, were shown to develop also recurrent episodes of venous thrombosis. In patients treated with α-methyldopa, a Coombs positive autoimmune haemolytic anemia is not uncommon. Often the antibody is of the IgG class and directed against the antigens of the Rh series. Anti-thyroid antibodies have been observed in patients treated with amiodarone, who developed hyper- or hypothyroidism. These antibodies react with thyroglobulin, thyroid microsomal antigen and TSH-receptors. Other organ-specific autoantibodies can also be identified. Antibodies to the acetylcholine receptor can be detected in a small proportion of patients who develop myasthenia gravis under D-penicillamine treatment. Other auto-antibodies, produced under D-penicillamine therapy include anti-glomerular basement membrane antibodies and anti-skin antibodies. Anti-insulin antibodies have been reported in hypothyroidic patients receiving methimazole.

Autoimmune disease

The responsible drugs are able to induce a variety of symptoms of a systemic autoimmune disease, but there is evidence that they can also precipitate organ-specific autoimmune diseases. Many drugs are known to induce hepatitis. However not all the patients who have auto-antibodies present in their sera will develop overt clinical disease. The chance to develop an autoimmune response under drug therapy is highly influenced by individual factors. Implicated factors include the (patho) physiologic state and the genetic make-up of immunometabolic systems.

In individuals with a strong genetic predisposition, only minor environmental influences would suffice to cause development of full-blown disease. On the other hand, powerful and often prolonged environmental triggers would be required to cause overt disease in genetically resistant individuals, however, cir-

culating antibodies may be detected. Several drug-induced autoimmune diseases have been shown to be associated with particular MHC haplotypes. HLA-DR4 antigen was found to be significantly associated with the tendency in females to develop hydralazine induced lupus and HLA-DR3 is highly associated with D-penicillamine induced adverse reactions. It is also important to note that, in the USA, symptomatic drug-related lupus is rare among black people. Acetylator status is believed to play an important role in the development of auto-immune reactions and specially in the development of drug-related lupus associated with drugs, such as hydralazine, procainamide and sulfonamides. Patients receiving these drugs and who are slow-acetylators develop antinuclear antibodies earlier and the symptom complex is present sooner than in fast-acetylators. Production of auto-antibodies can precede appearance of clinical symptoms for various periods, a phenomenon that is also observed in spontaneous autoimmune disease.

The drug induced Lupus-Like syndrome

A side effect of therapy with a wide variety of drugs is a syndrome ressembling the autoimmune disease Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Procainamide and hydralazine are the most common offenders and have been most studied. Drug induced lupus usually occurs after several months of therapy. After 12 months of treatment approximately 75% of patients show the presence of antinuclear antibodies and conversion to positivity approaches 100% in patients treated for 2 years and more. Many present with clinical symptoms of SLE. Common features include fever, arthralgia, myalgia, pleurisy and pericarditis and sometimes a skin rash, but not the typical malar rash seen in idiopathic SLE (see table 3). Raynaud's phenomenon, renal involvement and central nervous system disease do not occur. Antinuclear antibodies appearance follows a time course similar to that of symptom onset. All patients with symptoms have elevated levels of antibodies suggesting that antinuclear antibody elicitation precedes or occurs simultaneously to clinical symptoms. D-penicillamine can give rise to a drug-induced lupus in 1-2% of patients. In rheumatoid arthritis, patients under D-penicillamine treatment, the most common features are pleurisy and heamatological abnormalities (thrombocytopenia, leukopenia). Among 120 patients affected with Wilson's disease under treatment with D-penicillamine, 4 developed a drug-induced lupus, the clinical manifestations being fever, rash, joint pains and serositis. All developed antinuclear antibodies and thrombocytopenia. Recently there have also been reports on recurrent arterial and venous thrombosis occuring in patients under prolonged chlorpromazine therapy. These patients had anti-cardiolipin antibodies. Panniculitis has been recorded in a patient who developed a drug-induced lupus-like syndrome under nitrofurantoin therapy. Hydralazine induced Sweet's syndrome in 2 patients. Drug induced lupus can be distinguished from idiopathic lupus, by the specificity of the auto-antibodies; anti-dsDNA are never observed in drug-induced lupus, whereas they are present in idiophathic SLE.

Table III: CLINICAL MANIFESTATIONS OF DRUG-INDUCED LUPUS (DIL) COMPARED WITH THAT OF IDIOPATHIC SLE

MANIFESTATIONS	DIL (Percent	SLE positive)
Arthralgias	85	92
Pleuropulmonary	50	50
Fever	50	84
Myalgias	35	48
Splenomegaly	25	10
Arthritis	20	86
Pericarditis	15	18
Skin Rash	10	75
Adenopathy	10	59
Raynaud's Ph.	0	30
Renal Involvement	0	50
CNS/Seizures	0	25

Drug-induced pseudolupus

This syndrome was described first in 1972 in patients receiving Venocuran, a phenopyrazone containing drug used to treat venous disorders. More than 240 cases have been reported in the literature.

The predominant clinical features of pseudolupus are: recurrent attacks of fever with arthralgia, arthritis, severe myalgia, pleurisy or pleural effusions, perimyocarditis, infiltrative lung disease, liver involvement and lymphocytopenia. These usually develop after 3-5 months of treatment. In contrast to other lupus-like drug-induced diseases, antinuclear antibodies are not detected in pseudo-lupus. However, an exclusive type of anti-mitochondrial

antibodies (M3), quite different of that seen in primary biliary cirrhosis (M2) was found in all pseudo-lupus patients, and in a variable proportion of asymptomatic individuals treated with Venocuran.

Eosinophilia-myalgia syndrome due to L-tryptophan ingestion

Eosinophilia-myalgia syndrome (EMS) is a recently described new syndrome associated with L-tryptophan ingestion, that in some patients may present as a chronic autoimmune condition, indistinguishable from eosinophilic fasciitis. Patients complain of intense diffuse myalgia often have cough or dyspnea and sometimes a pulmonary infiltrate. Intense itching is also a striking early feature. Many patients have a skin rash and develop swelling of the extremities. The most relevant biologic abnormality is an impressive eosinophilia. Immunoglobulin E levels are usually normal. Some sera have antinuclear antibodies, mostly with a speckled pattern. An other special feature is the elevation of the serum aldolase value, but not of the Creatine phosphokinase.

Sevéral explanations have been sought for the apparent link between tryptophan and EMS. Although the specific causal agent is not clearly established, it can either be the intervention of tryptophan itself or of one of its metabolites, or even the action of a contaminant (chemical or bacterial) in the preparation. The finding that consumption of tryptophan produced in 1989 by a single manufacturer is associated with the development of EMS, supports the hypothesis that this illness is related to a contaminant or alteration in a subset of tryptophan. The selective association of EMS with tryptophan from one manufacturer makes it unlikely that tryptophan itself caused illness. It can be stressed that EMS bears epidermiologically some similarities with the toxic oil syndrome, that appeared in Spain in 1981 and which was attributed to the ingestion of denaturated rapeseed oil.

Drug induced autoimmune hepatitis

Several types of drug mediated hepatitis are immunologically mediated. A particular type of adverse reaction is a lupoid hepatitis-like syndrome with autoimmune serologic features. The onset of this hepatitis is usually sudden and clinically obvious, recovery occurs after the withdrawal of the provoking drug. However, such reactions can occur insidiously and, if unrecognized, progress through a stage of clinical silent chronic active hepatitis to cryptogenic cirrhosis. Drug-induced hepatitis can be divided into four groups according to the absence or presence of various anticytoplasmic antibodies (see table 4).

Possible mechanisms underlying drug-induced autoimmunity

Several mechanisms have already been postulated by which drugs could precipitate autoimmunity.

A first possible mechanism is that among the panel of antibodies raised against the drug, there are some that have cross-reacting specificities to certain nuclear proteins.

In a somewhat different fashion the drug or one of its metabolites would first bind to an endogenous molecule. This structurally modified conjugate would allow the breaking of tolerance, and elicit the production of antibodies to the drug, to the conjugate, but also foster the production of auto-antibodies to the native protein. Recent studies demonstrate that procainamide, N-acetylprocainamide and hydralazine have potentialities to interact with DNA and influence structural features in chromosomal DNA domains, or nucleosomes, thus liberating antigenic structural epitopes in the histone-DNA complex. D-penicillamine can bind to the acetylcholine-receptor. The former might elicit T cell clone reactions with D-penicillamine and these T cells might then react with the drug bound to the acetylcholine receptor, thereby helping the formation of auto-antibodies against the receptor. Anti liver-kidney microsomal antibodies (LKM) have been found to be directed against cytochrome P450, (CP450 II-D4 for LKM1 and CP 450 III C8-10 for LKM2), that is responsible for the oxidative catabolism of drugs. It has been shown that 8-hydroxylation of tienilic acid in liver microsomes is accompagnied by the formation of reactive metabolites that bind to microsomal proteins. It has therefore been postulated that hydroxylated tienilic acid (the drug responsible for the formation of anti-LKM2 antibodies) binds covalently to CP450 and renders CP450 immunogenic. The genetically controlled polymorphism of metabolism of drugs may also be important in the pathogenic effect of drugs. The acyl-transferase system is a metabolic pathway with an important influence on the ability of certain drugs to cause drug-related

Table 4: CLASSIFICATION OF DRUG INDUCED HEPATITIS (DIH)

I. DIH without antibodies

Hepatitis due to the following drugs:
Ajmaline, Aminopterine, Isaxonine, Isoniazid, Perhexitine-maleate, Phenylbutazone, Troleandromycine.

II. DIH with auto-antibodies (70%)

Clometacine	
Fenofibrate	Anti-nuclear
Oxyphenasine	Anti-M2 Mitochondrias
Papaverine	Anti-Smooth muscle Actin
Methyldopa	

III. DIH with specific antibodies

Iproniazid	(anti-M6 mitochondrial)
Tielinic acid	(anti-LKM2)
Dihydralazine	(anti-liver microsomes)

IV. DIH with infrequent and low-titered antibody

Halothane	(LKM1)

Table 4: SOME OF THE RECENT HYPOTHESIS ON ETIOLOGIC FACTORS FOR DRUG-INDUCED AUTOIMMUNITY

1. Cross-Reacting autoantibodies between the drug and nuclear proteins
2. Immune reactions to the drug itself or a metabolite bound to an endogenous structure
3. Interàction of the drug with T lymphocites
4. Genetic predisposition
5. Drug Metabolism (Acetylator-state)
6. Impairement of drug degradation by macrophages
7. Activation by the drug of a clinically latent lupus

lupus. Hydralazine, isoniazid and procainamide share a common chemical structure in that they all possess either a primary aromatic amine as a hydrazine group, which causes the compound to be metabolized by acetylation. Slow acetylators, on medication with procainamide, hydralazine, isoniazid, sulfonamides and dapsone were found to have an increased risk to develop antinuclear antibodies and a lupus-like syndrome. Impaired sulfoxidation of D-penicillamine appeared to increase the chance to develop adverse reactions. Impairement of drug metabolism may not only result in a slower elimination of the parent drug compound and/or its metabolite, but also in formation of particular metabolites.

Some drugs have been shown to inhibit the function of T suppressor cells, and may impair reticulo-endothelial function, that could pre-

dispose to a lupus-like syndrome. Drugs and derivates can be attached to the surface of lymphoid cells and modify their MHC antigens in such a way that autologous T lymphocytes recognize them as a "foreign" and react to them. Autoimmune manifestations in patients treated with D-penicillamine and hydantoins have been explained by this way. Drugs might also increase MHC expression or cytokine production. Amiodarone therapy is associated in most patients with a marked increase in a subset of circulating T cells expressing MCH II.

Implications of drug metabolism by leukocytes

Drugs from several chemical classes which are associated with drug-induced lupus are also metabolized to chemically reactive metabolites by either myeloperoxidase/hydrogen peroxide/chloride system of activated monocytes and macrophages. Aromatic amines are oxidized to a hydroxylamine metabolite, which is later oxidized to a nitroso derivate. Such metabolism provides reactive metabolites with direct access to the immune system along with the class II MHC antigen. Hydrazines are also oxidized by these mechanisms to phtalazinine metabolites. An association was found between the formation of these metabolites and the risk of developing lupus. Propylthiouracile, penicillamine and captopril are oxidized to several metabolites, the most stable of which is a sulfonic acid, a chemically reactive metabolite, which reacts with sulfhydryl containing amino acids. Another explanation can also be proposed. Many drugs are concentrated in lysosomal or other endocytic compartments. Some drugs are known to inhibit proteolytic and other degradation pathways which can modify presentation to the immune system and produce autoimmunity.

One must also take into consideration that the implicated drug is perhaps used in the treatment of a patient with unrecognized early manifestations of an idiopathic lupus. Another possibility is that certain drugs may lead to an exacerbation of an already present or subclinical case of lupus.

Conclusion

There are a number of possible mechanisms for drug-related autoimmunity, but data are still insufficient to decide conclusively which mechanism applies to which situation. It is clear that drug-toxicity is multi-factorial, involving such variables as drug structure, HLA status and drug metabolism.

The practical problems posed by the appearance of auto-antibodies in the course of drug administration are obvious. These antibodies may serve as suitable and reliable laboratory tests for the early identification of adverse drug reactions.

References

1. Kammuller M.E., Blokisma N., Stein W.: Autoimmunity and toxicology. Immune disregulation induced by drugs and chemicals; in Autoimmunity and Toxicology. M.E. Kammuller, N. Blokisma, and W. Seinen (Eds) 1989, Elsevier, 1-34.
2. Hess E.: Drug related lupus. New Engl. J. Med. 1988, 318, 1460-1462.
3. Solinger A.M.: Drug-related lupus: clinical and etiological considerations. Dis. North Am. 1988, 14, 187-202.
4. Shulman L.E.: The eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan. Arthritis Rheum., 1990, 33, 913-917.
5. Homberg J.C., Abuaf N., Helmy-Khalil S. et al.: Drug-induced hepatitis associated with anti-cytoplasmic organelle auto-antibodies. Hepatology, 1985, 5, 722-727.
6. Utrecht JP.: Mechanisms of drug-induced lupus. Chem. Res. Toxicol. 1988, 1, 133-143.
7. Nassberger I., Sjoholm A.G., Jonsson H. et all.: Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in SLE and in hydralazine-induced lupus. Clin. exp. Immunol. 1990, 81, 380-383.

Acknowledgments: to Dr. F. Hentges for reviewing the article and to L. Moors for deciphering, decoding and typing the manuscript.

This work as been supported by Syva-Biomerieux Belgium.

CORVATON®

Source exogène directe de l'EDRF*=NO

* EDRF = Endothelium Derived Relaxing Factor

THERABEL Pharma

Recherche et production pharmaceutique belge depuis 1885

La borreliose de Burgdorfer ou maladie de Lyme

Dr. B. GILLAIN*,
Dr. J. REIFFERS**,
Dr. A. ROILGEN*

Centre Hospitalier de Luxembourg

* **service de Neurochirurgie**
** **département de Dermatologie**

INTRODUCTION

Au début du siècle déjà, le dermatologue suédois Afzelius[4] décrivit une lésion érythémateuse bizarre, qui avait tendance à s'étendre et qui apparaissait après une morsure de tique. En 1977 Steere et al. ont mis en évidence une épidémie aux alentours du Lyme, fleuve du Connecticut aux USA[5] et qui a donné un de ses noms actuels à la maladie; le second est borréliose de Burgdorfer[6], ce médecin suisse, qui en 1982 identifie le spirochète pathogène dans l'intestin des tiques vecteurs.

Cette maladie se rencontre de plus en plus au Grand-Duché de Luxembourg depuis le premier cas décrit en 1985[1], particulièrement dans les Ardennes, mais aussi à proximité de Remich. Ne perdons pas de vue la vocation internationale de Luxembourg, carrefour de l'Europe. Tout près, il y a des zones endémiques en Alsace, dans les Ardennes belges ainsi qu'en Bavière. Nous avons eu l'occasion de rencontrer un cas assez démonstratif de la composante neurologique de cette maladie, nous le rapportons ici[2].

OBSERVATION

Monsieur D.I., âgé de 39 ans, bûcheron, réside à Troisvierges. A la mi-août 88, il souffre de céphalées, myalgies accompagnées d'une paralysie du VII droit. Un traitement antibiotique lui est administré pendant une semaine. Deux semaines plus tard apparait une diplopie au regard latéral droit ainsi qu'une arthrite de l'épaule droite. Le patient ne se souvient pas d'avoir été piqué et d'avoir eu un érythème chronique migrant (E.C.M.).

Une ponction lombaire est pratiquée et montre une méningite lymphocytaire (296 GB dont plus de 95% de lymphocytes). A

l'électrophorèse des protéines, on note une hyperglobulinémie: bande oligoclonale d'IgG.

Les examens du sang sont normaux.

Le diagnostic de maladie de Lyme suspecté est confirmé par les tests sérologiques (Laboratoire de sérologie du Dr Bigaignon: U.C.L. – Saint-Luc à Woluwé – Belgique).

Sérum:	Elisa	IgG + IgM +
	I.F	IgG 1/64 (< ou = 1/32) IgM –
LCR:	Elisa	IgG faiblement + IgM –
	I.F	IgG 1/16 (< ou = 1/8) IgM –

Le traitement a consisté en l'administration de tétracyclines. Le patient a été revu en consultation, il ne se plaint plus d'arthrite ni de troubles neurologiques; il a retrouvé un excellent état général et a pu reprendre ses activités.

DISCUSSION

Les symptômes présentés par ce malade sont typiques d'une borréliose de Burgdorfer, du moins en ce qui concerne son expression neurologique. Rappelons les trois stades de la maladie[3].

Stade primaire (premier mois)

Piqûre de tique avec inoculation du spirochète (pendant les mois d'été) et lésion cutanée à savoir l'érythème chronique migrant (E.C.M.) typique de la maladie et qui doit être reconnu pour éviter les stades ultérieurs de la maladie. A partir d'une plaque rouge légèrement surélevée, qui s'étend lentement progressive ou brusque, tout en gardant une forme régulière, ronde et bien délimitée. La bordure de coloration rouge vif, non squameuse, forme un anneau qui se distingue du reste de la plaque par une couleur plus accusée. La trace d'une piqûre d'insecte recherchée systématiquement est assez souvent visible au centre ou à la périphérie. L'anneau peut prendre un développement considérable circonscrivant en quelques semaines, tout un segment d'un membre, c'est-à-dire 20 à 50 cm. Il reste unique. L'évolution en général est arrêtée par la thérapeutique.

Stade secondaire (deuxième mois au cinquième mois)

Atteintes neurologiques: 11% des malades et dont l'exemple type consiste en une triade associant méningo-encéphalite, névrite crânienne (souvent faciale et même bilatérale, à Genève 10% des paralysies faciales «a frigore»)[9] et névrite périphérique (plexite, radiculite, mononévrite). La forme complète est cependant fort rare[8].

Dans la forme européenne, il faut insister sur la fréquence des douleurs radiculaires intenses, brûlantes ou pseudozonateuses intéressant le dermatome d'inoculation, souvent associées à une parésie. On a décrit également une encéphalomyélite progressive, caractérisée par une atteinte diffuse du S.N.C. évoluant au long cours et qui rappelle la neurosyphilis (également une spirochétose, tout comme la lèpre).

Il existe probablement une invasion du LCR à la phase spirochétémique et les signes méningo-encéphaliques sont vraisemblablement imputables à l'action directe de la Borrelia burgdorferi qui a été cultivée du LCR lors des manifestations centrales. Les nerfs biopsiés ont révélé une infiltration lymphocytaire des vaisseaux de l'épinèvre compliquée de thrombose; on note une nette réduction du nombre d'axones myélinisés et une dégénérescence wallérienne[11]; il s'agit donc d'une neuropathie vasculaire où l'on n'a retrouvé ni complexes immuns, ni signes d'activation du complément; on ne détecte pas non plus dans le sérum d'anticorps dirigés contre les structures nerveuses[12]; l'action directe du spirochète est suggérée. L'atteinte radiculaire dans le segment inoculé fait penser que le germe remonterait le long de l'axone[10].

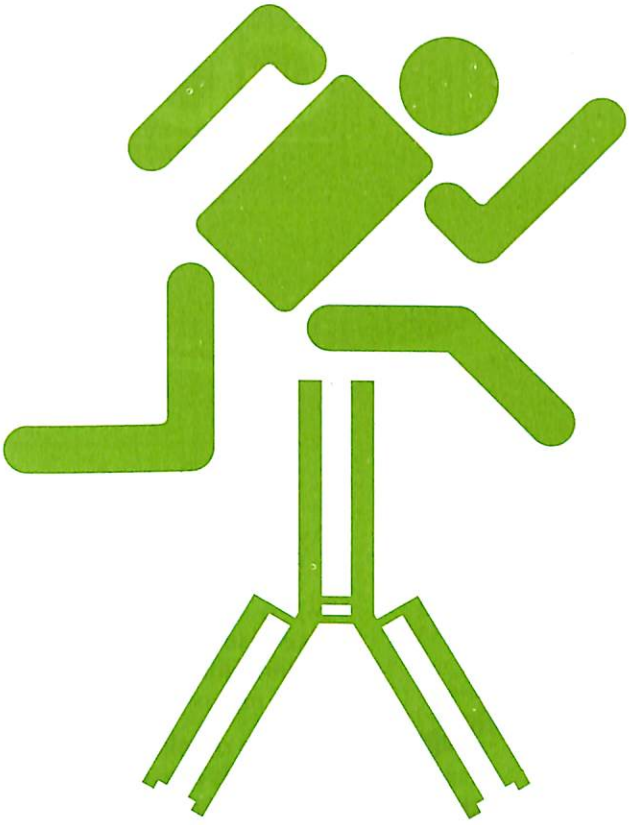
Stade tertiaire (5e mois et années suivantes)

Lésions articulaires: arthrites surtout au niveau des articulations moyennes (genou, épaule, coude, poignet) sous forme de gonflement, rougeur, épanchement et ce en particulier à proximité de la zone où le patient a été piqué. D'autres organes peuvent être atteints, comme le coeur, avec présence de troubles du rythme (B.A.V.)[7].

Au niveau cutané, on voit parfois une sclérodermie en gouttes (morphée) et, au bout de plusieurs années d'évolution, une acrodermite chronique atrophiante (A.C.A. Herxheimer)[1].

Fördert die Immunstärke

Echinacin®



Echinacin® Liquidum
Zusammensetzung: 100 g enthalten: Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpureae 80 g. Enthält 22 Vol.-% Alkohol. Anwendungsgebiete: Unterstützende Behandlung rezidivierender Infekte im Bereich der Atemwege und der ableitenden Harnwege. Gegenanzeigen: Echinacin Liquidum soll nicht angewendet werden bei progredienten Systemerkrankungen wie Tuberkulose, Leukosen, Kollagenosen, multiple Sklerose und bei bekannter Allergie gegen Korbblütler. Nebenwirkungen und Wechselwirkungen: Nicht bekannt. Darreichungsform und Packungsgrößen: O.P. mit 50 ml, O.P. mit 100 ml. Apothekenpflichtig.
Vertrieb für Luxembourg Integral S.A.

ARZNEIMITTEL
MADAUS
AUS NATURSTOFFEN

MADAUS AG, Köln

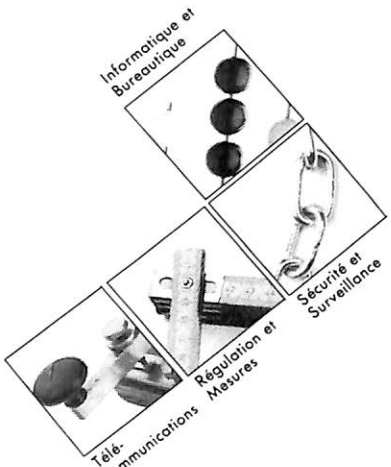
GO PRO

SYSTEMES MEDICAUX

Avant de vouloir aider quelqu'un, il faut être sûr de ne pas lui nuire.

Si, à qualité égale, vous pouvez visualiser l'intérieur du corps humain en limitant l'emploi des rayons X, cela vaut mieux pour la santé du patient.

Tout en améliorant continuellement les appareils à rayons X, Philips pousse le développement d'alternatives. Le diagnostic à ultrasons a été un premier pas, l'imagerie par résonance magnétique le pas suivant dans le développement de techniques de diagnostic encore plus sûres pour le patient.



PROFESSIONAL SYSTEMS
4, rue des Joncs Z.I. Howald - Tél: 49 61 11

PHILIPS

PHILIPS

MADE BY SAM'S

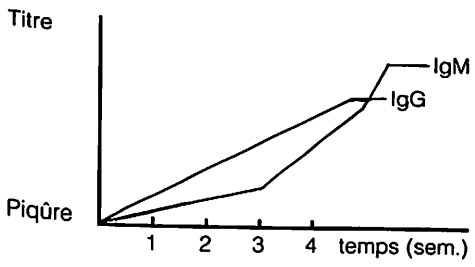
Chez notre patient, habitant une zone rurale et à la fin de l'été, nous avions un tableau clinique associant un syndrome grippal, l'atteinte de deux nerfs crâniens (VII et III) et une arthrite à l'épaule droite.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est avant tout clinique et essentiellement dermatologique (L'E.C.M. est pathognomonique) suivi de l'association de troubles neurologiques (surtout périphériques) et arthrite.

Le laboratoire peut également nous aider et en particulier la sérologie à savoir le dosage spécifique des IgG et des IgM dans le sérum et le LCR.

Evolution des Immunoglobulines dans le temps.



Dans le LCR, les autres signes sont une méningite lymphocytaire ainsi qu'une hyperglobulinémie.

Dans le sérum on peut retrouver:

- une V.S. augmentée surtout aux deux premiers stades
- une augmentation des cryoglobulines surtout au troisième stade.
- L'antigène d'histocompatibilité HLADr2 retrouvé plus fréquemment chez les malades souffrant de complications articulaires.

TRAITEMENT

Le traitement à administrer, consiste en une cure de tétracyclines pendant un mois au début et de Pénicilline 20 millions d'unités I.V. par jour pendant 10 jours aux stades ultérieurs.

Un contrôle sérologique pratiqué en fin de traitement permet d'en vérifier le bien-fondé et l'efficacité. On constate en effet des tests sérologiques négatifs.

CONCLUSION

Face à une symptomatologie neurologique, surtout périphérique, associée à d'autres symptômes, il faut penser à la maladie de Lyme. Elle n'est plus exceptionnelle, l'aide au diagnostic apportée par la sérologie est performante et surtout un traitement adéquat permet une guérison complète du patient, qui bien souvent souffrait depuis longtemps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reiffers-Mettelock J., Glaesener G., Schroell M.
   La borreliose de Burgdorfer ou maladie de Lyme. Premiers cas luxembourgeois.
   Bull. Soc. Sci. Méd.: 103-109, 1986.
2. Hantson P., Huaux J.P., Gillain B., Bigaignon G., Meunier H.
   La maladie de Lyme. Quelques réflexions à propos d'une observation.
   Louvain Méd. 106: 225-228, 1987.
3. Collard P., Zech F., Bigaignon G., Sonnet J. – La maladie de Lyme. A propos de deux observations.
   Louvain Méd. 106: 213-223, 1987.
4. Afzelius A.
   Erythema chronicum migrans.
   Acta Derm Venereol 2: 120-125, 1921.
5. Steere A.C., Malawista S.E., Snydman D.R., Shope R.E., Andiman W.A., Ross M.R., Steele F.M.
   Lyme arthritis. An epidemie of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities.
   Arthritis Rheum 20: 7-17, 1977.
6. Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F., Benach J.L., Grundwaldt E., Davis J.P.
   Lyme disease. A tickborne spirochetosis?
   Science 216: 1317-1319, 1982.
7. Steere A.C., Batsford W.P., Weinberg M., Alexander J., Berger H.J., Wolfson S., Malawista S.E.
   Lymecarditis, cardiac abonormalities of lyme disease.
   Ann Intem Med 93: 8-16, 1980.
8. Pachner A.R., Steere A.C.
   The triad of neurologie manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis.
   Neurology 35: 47-53, 1985.
9. Froidevaux A.C., Hausler R., Hillion C.
   Paralysie faciale et maladie de Lyme.
   Med et Hyg 44: 2936-2938, 1986.

10. Donaldson J.O., Lewis R.A.
Lymphocytic meningo-radiculitis in the United States.
Neurology 33: 1476-1479, 1983.

11. Camponova F., Meier C.
Neuropathy of vasculitic origin in a case of Garin-Boujadoux-Bannwarth syndrome with positive Borrelia antibody response.
J. Neurol 233: 69-72, 1986.

12. Ryberg B., Hindfelt B., Nilsson B., Olsson J.E.
Antineural antibodies in Guillain-Barré syndrome and lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). Arch Neurol 41: 1277-1281, 1984.

LOSEC®

Omeprazole Astra

Dénomination : LOSEC® (oméprazole). **Titulaire d'enregistrement :** N . V . ASTRA PHARMACEUTICALS S. A. 1180 BRUXELLES **Fabricant** : ASTRA (Suède) **Composition :** LOSEC® , gélules à 20 mg: Omeprazol. 20 mg - Mannitol - Hydroxypropylcellulos. - Cellulos. microcrist. - Natr. laurylsulfas - Lactosum - Dinatrii phosphas - Hypromellos. - Hydropropylmethyl - cellulos. phtalas. - Alcohol cetyl. - Ferr. oxyd. rubr. (E 172) - Titan. dioxyd. (E 171) - Gelatin. - Enc. q.s. pro capsula una. LOSEC® , poudre injectable pour administration i.v. Vial : Natr. omeprazol. 42,6 mg = Omeprazol. 40 mg - Natr. hydroxyd q.s. ad pH 12. Ampoule : Macrogol. 400 - Acid. citric. monohydric. ad us. parent. - Aqua ad iniect. ad 10 ml. **Formes, voies d'administration et conditionnements :** - LOSEC®, gélules à 20 mg : 28 gélules.- LOSEC® , poudre injectable pour administration i.v. boite de 1 vial contenant l'oméprazole lyophilisé et 1 ampoule de solvant. La solution pour injection intraveineuse est obtenue en dissolvant l'oméprazole lyophilisé avec le solvant de l'ampoule. **Propriétés :** LOSEC®(oméprazole) réduit la sécrétion gastrique acide grâce à un mécanisme d'action entièrement nouveau. L'oméprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à proton gastrique dans la cellule pariétale. L'oméprazole agit rapidement; il exerce un contrôle réversible de la sécrétion gastrique acide avec une seule administration quotidienne. **Lieu et mécanisme d'action :** L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement acide des canalicules intracellulaires au sein de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H^+, K^+ - ATPase - la pompe à proton. Cet effet sur l'étape finale du processus de formation de l'acide gastrique dépend de la dose et entraîne une inhibition efficace, à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le sécrétagogue. L'oméprazole n'a pas d'effet sur les récepteurs de l'acétylcholine ou de l'histamine. On n'a pas observé d'effets pharmacodynamiques, cliniquement significatifs, étrangers à ceux qui s'expliquent par l'action de l'oméprazole sur la sécrétion acide. **Effet sur la sécrétion acide :** L'administration orale de LOSEC®, à raison de 20 mg une fois par jour, entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide de l'estomac. L'effet maximum du traitement est atteint dans les 4 jours. Chez les patients souffrant d'ulcère duodénal, une diminution moyenne de 80 % environ de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue, tandis que la diminution moyenne du pic du débit acide après stimulation par la pentagastrine est d'environ 70 %, 24 heures après l'administration de LOSEC®. **Absorption et distribution :** L'oméprazole est labile en milieu acide. Il est administré par voie orale sous forme de granules à enrobage entérique, contenus dans une gélule. L'absorption se produit dans l'intestin grêle; elle est généralement complète en 3-6 heures. La biodisponibilité systémique de l'oméprazole, à partir d'une dose orale unique de LOSEC®, est d'environ 35 %. Après administration répétée d'une dose quotidienne, la biodisponibilité augmente jusqu'à 60 % environ. L'absorption simultanée de nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. **Elimination et métabolisme :** La demi-vie moyenne de la phase terminale de la courbe des concentrations plasmatiques par rapport au temps est approximativement de 40 minutes. La demi-vie ne change pas au cours du traitement. L'inhibition de la sécrétion acide est en relation avec la surface sous la courbe, mais non avec la concentration plasmatique présente à un moment donné. L'oméprazole est entièrement métabolisé, principalement dans le foie. Les métabolites identifiés dans le plasma sont le dérivé sulfoné, le dérivé sulfuré et l'hydroxy-oméprazole, ces métabolites n'exerçant pas d'effet significatif sur la sécrétion acide. Environ 80 % des métabolites sont excrétés dans l'urine et le restant, dans les fèces. Les deux principaux métabolites urinaires sont l'hydroxy-oméprazole et l'acide carboxylique correspondant. La biodisponibilité systémique de l'oméprazole n'est pas altérée de façon significative chez les patients ayant une fonction rénale réduite. La surface sous la courbe des concentrations plasmatiques par rapport au temps est augmentée chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, mais l'on n'a pas trouvé de tendance à une accumulation de l'oméprazole. **Indications :** LOSEC® est indiqué pour le traitement de : - l'ulcère duodénal; - l'ulcère gastrique; - l'oesophagite de reflux; - le syndrome de Zollinger-Ellison. **Posologie et mode d ' emploi** : **ADMINISTRATION ORALE**: **Ulcère duodénal** : La posologie recommandée est de 20 mg de LOSEC®, une fois par jour. Le soulagement symptomatique est rapide et chez la plupart des patients, la guérison intervient endéans 2 semaines. Chez les patients qui pourraient n'avoir pas été entièrement guéris après le traitement initial, la guérison s'obtient généralement au cours d'une période de traitement supplémentaire de 2 semaines. Chez les patients porteurs d'un ulcère duodénal réfractaire aux autres traitements, on a utilisé 40 mg de LOSEC® une fois par jour, et la guérison est généralement intervenue endéans 4 semaines. Comme l'expérience du traitement à long terme de l'ulcère duonénal avec LOSEC® est encore limitée, un traitement d'entretien n'est pas recommandé tant qu'une expérience plus large n'aura pas été acquise. Pour éviter rechute ou récidive, on aura donc recours à une autre thérapeutique, à déterminer individuellement selon le patient. **Ulcère gastrique :** La posologie recommandée est de 20 mg de LOSEC® une fois par jour. Le soulagement symptomatique est rapide et chez la plupart des patients, la guérison intervient endéans 4 semaines. Chez les patients qui pourraient n'avoir pas été entièrement guéris après le traitement initial, la guérison s'obtient généralement au cours d'une période de traitement supplémentaire de 4 semaines. Chez les patients porteurs d'un ulcère gastrique réfractaire aux autres traitements, on a utilisé 40 mg de LOSEC® une fois par jour, et la guérison est généralement intervenue endéans 8 semaines. Comme l'expérience du traitement à long terme de l'ulcère gastrique avec LOSEC® est encore limitée, un traitement d'entretien n'est pas recommandé tant qu'une expérience plus large n'aura pas été acquise. Pour éviter rechute ou récidive, on aura donc recours à une autre thérapeutique, à déterminer individuellement selon le patient. **Oesophagite de reflux :** La posologie recommandée est de 20 mg de LOSEC® une fois par jour. Le soulagement symptomatique est rapide et chez la plupart des patients, la guérison intervient endéans 4 semaines. Chez les patients qui pourraient n'avoir pas été entièrement guéris après le traitement initial, la guérison s'obtient généralement au cours d'une période de traitement supplémentaire de 4 semaines. Chez les patients souffrant d'une oesophagite de reflux réfractaire aux autres traitements, on a utilisé 40 mg de LOSEC® une fois par jour, et la guérison est généralement intervenue endéans 8 semaines. Comme l'expérience du traitement à long terme de l'oesophagite de reflux avec LOSEC® est encore limitée, un traitement d'entretien n'est pas recommandé tant qu'une expérience plus large n'aura pas été acquise. Pour éviter rechute ou récidive, on aura donc recours à une autre thérapeutique, à déterminer individuellement selon le patient. **Syndrome de Zollinger-Ellison :** La posologie initiale recommandée est de 60 mg de LOSEC® par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps qu'il est indiqué d'un point de vue clinique. Tous les patients gravement atteints et ne répondant pas de façon adéquate à d'autres thérapeutiques, ont été contrôlés efficacement et plus de 90% des patients ont été maintenus à des doses de 20-120 mg par jour. Pour les posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose quotidienne doit être répartie en deux prises. **Posologie en cas d'altération de la fonction rénale et hépatique :** Il n'est pas nécessaire d'effectuer un ajustement de la posologie chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale ou hépatique. **ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE :** Lorsqu'une thérapeutique orale est inadéquate, p. ex. chez des patients gravement malades, on recommande l'administration intraveineuse de LOSEC®, à raison de 40 mg par jour. Ce traitement entraîne une diminution immédiate de l'acidité intragastrique, avec une diminution moyenne sur 24 heures d'environ 90 %.Dans le syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement, et une posologie plus élevée avec une administration plus fréquente peut s'avérer nécessaire. La solution i.v. est obtenue par dissolution de l'oméprazole lyophilisé à l'aide du solvant contenu dans l'ampoule (il ne faut pas utiliser d'autre solvant). La solution de LOSEC® ainsi reconstituée doit être utilisée uniquement pour l'injection i.v. et ne peut pas être ajoutée à des solutions pour perfusion. Après reconstitution, la solution doit être injectée lentement sur une période d'au moins 2 1/2 minutes et à une vitesse maximum de 4 ml par minute. La solution doit être utilisée endéans les 4 heures après sa reconstitution. **ENFANTS :** On ne dispose pas d'une expérience clinique avec LOSEC® chez l'enfant. **PATIENTS AGES :** Il n'est pas nécessaire d'effectuer un ajustement de la posologie chez les patients âgés. **Contre-indications :** Il n'existe pas de contre-indications connues à l'utilisation de LOSEC® **Effets indésirables :** LOSEC® est bien toléré. On a signalé des nausées, des maux de tête, de la diarrhée, de la constipation et de la flatulence, mais ces cas ont été rares. Chez quelques patients, on a observé une éruption cutanée. Ces effets indésirables ont été généralement dépourvus de gravité et transitoires, et leur relation avec le traitement n'a pas été uniforme. **Précautions particulières :** Si l'on suspecte un ulcère gastrique, la possibilité de malignité doit être préalablement exclue, car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic. **Incompatibilités :** La solution de LOSEC® pour injection i.v. ne peut être reconstituée qu'à partir du solvant contenu dans l'ampoule. Aucun autre solvant ne peut être utilisé. La solution reconstituée ne peut pas être ajoutée à des solutions pour perfusion i.v. **Grossesse et lactation :** Les études sur animaux n'ont mis en évidence aucun risque lié à l'administration de LOSEC® durant la gestation et la lactation et aucune manifestation d'une toxicité foetale ou d'un effet tératogène n'a été relevée. Cependant, comme tout nouveau médicament, LOSEC® ne devrait être administré pendant la grossesse et la lactation que si son utilisation est considérée comme indispensable. **Interactions** : LOSEC® peut prolonger l'élimination du diazepam, de la warfarine et de la phénytoïne, substances qui sont métabolisées par oxydation dans le foie. Il est recommandé de surveiller les patients qui reçoivent de la warfarine ou de la phénytoïne, une réduction de la posologie de ces médicaments pouvant être nécessaire. On n'a pas trouvé d'interaction avec le propranolol ou la théophylline, mais on ne peut exclure la possibilité d'une interaction avec d'autres médicaments également métabolisés par l'intermédiaire du système enzymatique du cytochrome P 450. On n'a pas trouvé d'interaction avec les antacides administrés conjointement. **Surdosage :** On ne dispose pas d'information sur les effets d'un surdosage chez l'homme et il n'est donc pas possible de donner des recommandations spécifiques pour un traitement. Des doses orales uniques allant jusqu'à 160 mg et des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 80 mg ont été bien tolérées. Des doses intraveineuses allant jusqu'à 200 mg en un seul jour et jusqu'à 520 mg sur une période de trois jours ont été administrées sans effets indésirables. **Conservation :** LOSEC® , gélules à 20 mg : conservation à température ambiante (15°-25°) et à l'abri de l'humidité. Les gélules doivent être utilisées endéans les 3 mois après ouverture du flacon. Il faut bien reboucher le flacon après chaque usage. LOSEC®, poudre injectable pour administration i.v. conservation à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. La solution reconstituée est stable pendant 4 heures à température ambiante (15°-25°). **Stabilité :** Une date de péremption figure sur l'emballage; EX signifiant expiration suivie de 4 chiffres, les deux premiers indiquant le mois (1er jour) et les deux derniers l'année. **Délivrance :** Sur prescription médicale. **Dernière mise à jour de la notice :** Février 1989.

Rapport de l'assemblée générale du 17 avril 1991

H. METZ

Neurologue

Le président souligne d'emblée l'importance de cette assemblée générale qui sera complétée par une assemblée générale extraordinaire ayant pour but la modification des statuts. Il faut surtout retenir que contrairement à la mouture du 24 mars 72 on n'a plus besoin d'être luxembourgeois pour devenir membre effectif ce qui dénote l'esprit européen de notre société. Je me dois d'abord de vous présenter le rapport d'activités et de gestion. Vous trouverez dans ce bulletin le relevé des réunions scientifiques au cours de l'année 90 qui ont été polyvalentes, polymorphes et polyglottes comme de par le passé organisées par notre société seule ou en collaboration avec les différents cercles, laboratoires ou autres organisations partageant le même intérêt. Elles ont été au nombre de 17 ce qui nous situe cette année en-dessous de la moyenne. Mais dès 91 nous avons repris de plus belle et nous allons probablement établir un record cette année.

Nous devons nous féliciter tout particulièrement d'une innovation que j'avais déjà signalée dans mon dernier rapport du 14 février 90 où nous essayons de revenir aux origines, faire de nouveau des séances de communications telles que l'a proposé notre président d'honneur. Je fus très agréablement surpris du succès de notre première séance de communications qui a eu lieu le 20 février de cette année et où nous avons eu 6 communications qui traitaient des sujets divers de grand intérêt et dont les auteurs sont venus de spécialités et de cliniques représentatives, témoignant ainsi d'une activité scientifique remarquable dans notre petit pays.

C'est aussi avec grand plaisir que je constate qu'à la date du 1er janvier 91 notre société a atteint le chiffre appréciable de 942 membres comprenant 695 médecins, 137 médecins-dentistes,

43 médecins-vétérinaires, 156 pharmaciens et 11 biologistes-chimistes. Seulement 7 ont été rayés de nos listes pour ne pas avoir versé de cotisation pour les années 88, 89 et 90 dont 4 médecins, 1 médecin-dentiste, 1 médecin-vétérinaire et 1 pharmacien.

Nous sommes toujours décidés à rester les locataires du Domus Médica et nous avons confirmé les arrangements antérieurs avec le médecin-trésorier de l'Association des Médecins. Nous remercions tout le conseil d'administration pour son hospitalité et la bonne entente qui nous unit. Je remercie aussi, comme par le passé, nos ministres de tutelle de leurs subsides qui pour des impératifs budgétaires n'ont malheureusement pas été doublés comme je vous l'avais annoncé, mais ont seulement subi une légère augmentation. Nous avons donc bien fait de fixer l'année dernière notre cotisation à 800 francs.

Comme notre conseil d'administration est démissionnaire, je tiens à lui exprimer mes remerciements les plus sincères, puisque sans sa collaboration je n'aurais pas été à même de mener à bonne fin notre activité parfois débordante. Un mérite particulier revient à notre secrétaire-général Metty Schroeder et aussi à notre secrétaire-adjoint Monsieur Albert Michels. Je tiens aussi à exprimer mon appréciation à nos rédacteurs du bulletin Mario Dicato et Danielle Hansen-Koenig que je tiens à féliciter d'ailleurs chaleureusement de sa nomination au poste de directeur de la Santé. Elle doit malheureusement représenter le ministère de la Santé à Bruxelles et m'a prié de l'excuser tout en m'assurant qu'elle tient à rester candidate pour le conseil d'administration et qu'elle espère renforcer la collaboration entre la direction de la Santé et notre société. Je tiens aussi à féliciter notre membre médecin-vétérinaire Georges Theves pour son remarquable ouvrage sur la médecine vétérinaire. Je regrette beaucoup que Pierre Hippert ne pose plus sa candidature, mais il nous a recommandé un de ses proches collaborateurs en la personne de Marc Bruck. Il a aussi tenu à partir en beauté parce que c'est grâce à lui que nous avons la chance d'avoir comme conférencier le professeur J. Stoclet pour nous parler sur les molécules de communication et cibles pharmacologiques.

Finalement je tiens à remercier toutes les firmes pharmaceutiques qui nous soutiennent, bien que j'aie constaté avec regret une réduction de leur nombre. Je prie tous les membres à insister auprès des délégués médicaux sur l'importance de leur soutien pour nos publications. Nous gardons évidemment nos supporters fidèles surtout quant à l'organisation de conférences et je ne voudrais citer que par ordre alphabétique Boehringer & Ingelheim, sponsor de nombreuses conférences, Integral, organisateur de notre rentrée académique et Janssen qui montre une fidélité exemplaire avec un délégué particulièrement dévoué. Mais je trouve que nos conférences restent toujours assez hétéroclites et il faudrait quand même, comme je l'ai déjà proposé dans le passé procéder avec un peu plus de méthodologie, d'autant plus que dans un projet de loi qui est loin de faire l'unanimité et qui a même provoqué des réactions que vous connaissez dans le corps médical. Le gouvernement voudrait confier le recyclage des médecins à la direction de la Santé alors que nous avons toujours été contre tout dirigisme de la part du gouvernement. Je peux cependant concevoir que notre société qui est la section médicale de l'institut grand-ducal s'occupe d'une formation continue avec le support de la direction de la Santé et nous serons d'autant mieux placés qu'il existe justement une excellente collaboration, comme je viens de le dire, entre le directeur, membre actif du bureau, et les responsables.

Le président rend ensuite un hommage vibrant à René Koppes, membre fidèle depuis longue date qui pour des raisons de santé ne pose plus sa candidature, mais qui pendant des décennies montrait une assiduité et un dévouement exemplaires. Il en va de même pour Pierre Hippert en la personne duquel les pharmaciens ont eu aussi pendant tant d'années un représentant exemplaire à qui nous devons des interventions scientifiques et philosophiques de haut niveau et qui lui aussi a contribué de façon éclatante à l'essor de notre société. Le secrétaire-général prend ensuite la parole pour nous donner un bref exposé sur les activités de la société et sur les réunions du conseil administratif qui s'est fait à 4 reprises sans parler des nombreux contacts qu'il a eu avec le président et d'autres membres au cas où il fallait prendre des décisions rapides. En tant que trésorier il nous donne aussi un aperçu sur l'état de nos finances qui, sans être brillantes, sont saines. Ensemble avec le président il fait appel à tous les membres de nous aider à trouver des mécènes pour mieux encore développer notre activité scientifique.

Le rédacteur en chef Mario Dicato donne un bref aperçu sur l'état de santé de notre bulletin qui se porte bien et il donne des détails sur son élaboration tout en se défendant contre le terme «ésotérique» que le président a tendance à répéter lorsqu'il cite des articles qui s'adressent parfois plus à des spécialistes initiés qu'à la grande majorité des médecins.

Les communications présentées dans nos «Séances de Communication» par des médecins luxembourgeois vont certainement remédier à cet état de chose. Deux communications sont déjà publiées dans ce bulletin et la prochaine «Séance de Communication» aura lieu le 13 novembre 1991.

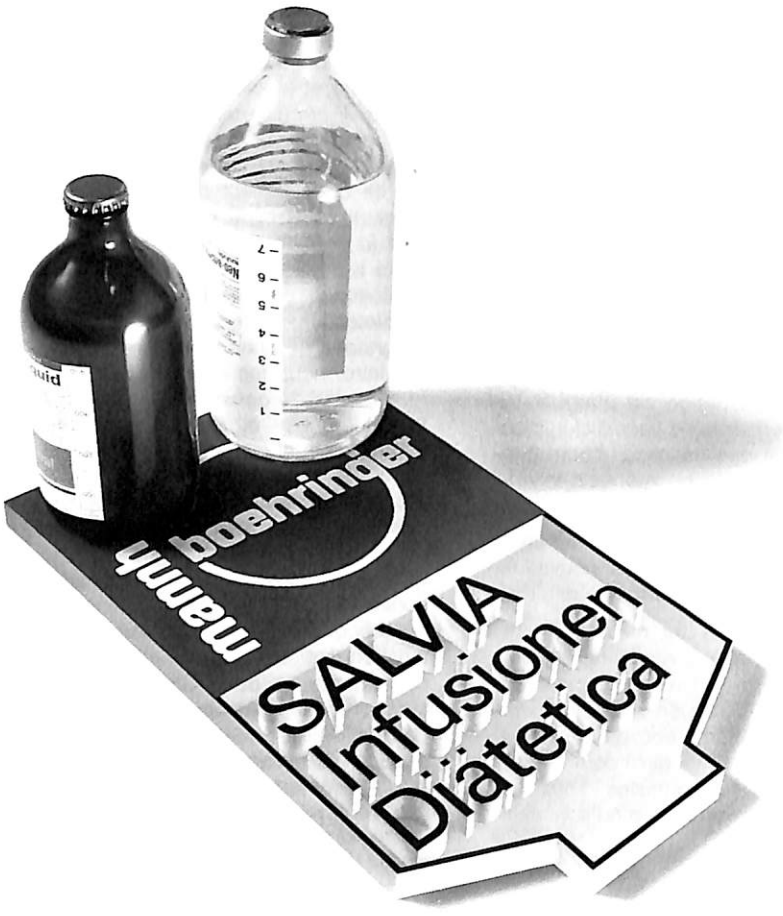
En séance extraordinaire il est procédé à une modification des statuts où certaines formulations ont été changées et où notamment maintenant la nationalité luxembourgeoise n'est plus requise pour devenir membre. Le statut des membres honoraires est aussi défini et le conseil d'administration est élargi à 10 membres ce qui permet donc l'admission d'un membre qui ne doit pas nécessairement être médecin, médecin-dentiste, médecin-vétérinaire ou pharmacien.

Au sein du conseil d'administration est créé le poste d'un vice-président. Nos nouveaux statuts seront repris en détail en annexe.

Finalement les élections des membres pour le conseil d'administration amènent 3 nouveaux: Nicolas Calteux en remplacement de René Koppes, Marc Bruck en remplacement de Pierre Hippert et comme nouveau membre Robert Wennig, représentant ainsi pour la première fois les biologistes-chimistes. Tous les membres du conseil d'administration sont élus à l'unanimité. Ils devraient se réunir sous peu pour la distribution des charges puisque les nouveaux statuts prévoient entre autres aussi un vice-président.

Pierre Hippert présente ensuite le conférencier en la personne de J. Stoclet, professeur à la faculté de pharmacie de l'université Louis-Pasteur de Strasbourg et s'occupant plus particulièrement du Laboratoire de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire. L'exposé d'introduction de Pierre Hippert, qui est en même temps son chant de cygne, est un chef-d'oeuvre littéraire et une vraie profession de foi qui mérite certainement d'être reproduite en annexe. Il se termine par une citation de Kant que le président reprend tout en ajoutant un autre leitmotiv du grand philosophe allemand et il donne ensuite la parole au professeur Stoclet. Celui-ci, en sa qualité de chef de laboratoire de pharmacologie cellulaire et moléculaire, nous fait un brillant exposé sur les «Molécules de communication et cibles pharmacologiques» et donne une illustration vivante des quelques exemples récents. Il nous explique notamment la technologie de l'ADN recombinant englobée dans les bactéries ainsi que les moyens de trouver certains récepteurs et la façon spectaculaire du décodage génétique pour pouvoir reconstruire un nouveau code. Il nous parle aussi de l'intérêt pratique du «second messager» et des acides aminés fonctionnant comme des canaux calciques, de l'importance de la GMP-cyclique, de certains procédés pathologiques et surtout aussi des possibilités thérapeutiques futures. Son exposé est suivi d'une discussion animée et ainsi l'assemblée générale de la Société Médicale se termine en beauté.

Kompetent
für die klinische Ernährung



Salvia-Infusionen

Das moderne Konzept für die parenterale Versorgung Ihrer Patienten

- Praxisgerechte Ernährungsregime
- Individuelle Kombinationsmöglichkeiten
- Umfassendes Programm

Salvia-Diätetica

Das komplette Programm für Ihre enterale Ernährungstherapie

- Innovative Produkte
- Vollwertige Ernährung
- Sichere Anwendungstechnik

Ihre speziellen Fragen beantworten wir gern.
Bitte schreiben Sie uns.

Salvia-Werk GmbH
D 6650 Homburg/Saar

Relevé des réunions scientifiques

organisées par la Société des Sciences Médicales au cours de l'année 1990

10 janvier 1990 – séminaire
en collaboration avec le Département d'Hématologie-Cancérologie du CHL.
Cancers tête et cou, Epidémiologie, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie
Dr. P. Boyle, IARC, Lyon
Dr. M. Hammoir, UCL, Bruxelles
Dr. N. Calteux, CHL
Dr. M. Pernot, Nancy
Dr. F. Ries, CHL

24 janvier 1990 – conférence
en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Pédiatrie et l'ALFORMEC
Le traitement de la pharyngite à Streptocoques
Prof. Vandepitte, Université de Leuven

14 février 1990 – assemblée générale avec conférence
La Société des Sciences Médicales et son Bulletin
Dr. R. Schaus

14 mars 1990 – symposium
en collaboration avec Janssen Pharmaceutica
Nouveautés dans le traitement des mycoses
Dr. G. Cauwenbergh, Janssen Research
Dr. J. Delescluse, Clinique César de Paepe, Bruxelles

16 juin 1990 – journée luxembourgeoise de pédiatrie
en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de pédiatrie

Aktuelle Probleme der Kinderheilkunde
Prof. W. Künzer, Freiburg/Breisgau
Priv. Doz. W. Peuckert, Freiburg/Breisgau
Priv. Doz. J. Forster, Freiburg/Breisgau
Prof. U. Keuth, Neunkirchen-Kohlhof/Saar
Dr. H. Niederhoff, Freiburg/Breisgau
Dr. W. Künzer jr, St. Hedwig/Regensburg

27 juin 1990 – conférence
en collaboration avec le Département d'Endocrinologie du CHL
Un regard nouveau sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale
Prof. P. Lefebvre, CHU Liège

27 juin 1990 – conférences
en collaboration avec le Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois et Intégral
Thumb and digital reconstruction by free microvascular transfer
Dr. James B. Steichen, Indianapolis
Contribution luxembourgeoise aux instruments à agrafes dans la chirurgie viscérale
Dr. Félicien M. Steichen, Clinical Professor of Surgery

19 septembre 1990 – conférence
en collaboration avec l'Union Nationale des Pharmaciens Luxembourgeois
Problèmes cardio-vasculaires du troisième âge, hypertension artérielle, microcirculation
Dr. P. Duhoux, CHL

3 octobre 1990 – conférences
en collaboration avec Madaus, Cologne et Integral, Luxembourg
Differentialdiagnose epileptischer und psychogener Krampfanfälle mittels Videographie
Wert der Naturstoffe in der modernen Arzneistofftherapie
Prof. Dr. K. Karbowski, Bern
Dr. V. Fintelmann, Hamburg

6 octobre 1990 – conférences
en collaboration avec l'Association Belge de Neurologie Infantile
Sujets consacrés à la neuropsychologie
Troubles cognitifs et de comportement d'origine épileptique de l'enfant
Dr Sophie Kulakowski
Prof. Th. Deonna
Dr Gerard

6 octobre 1990 – séminaire
en collaboration avec la Ligue contre le Cancer et l'Association Nationale des Infirmiers(ères)
Cancer du sein
Drs G. Mahon, CEE / M. Dicato, CHL / N. Calteux, CHL / R. Paridaens, Liège / L. Maussard, Nancy / F. Ries, CHL

17 octobre 1990 – conférence
La thrombolyse coronaire dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde
Prof. J. Col, Clin. Universitaires St-Luc, Bruxelles

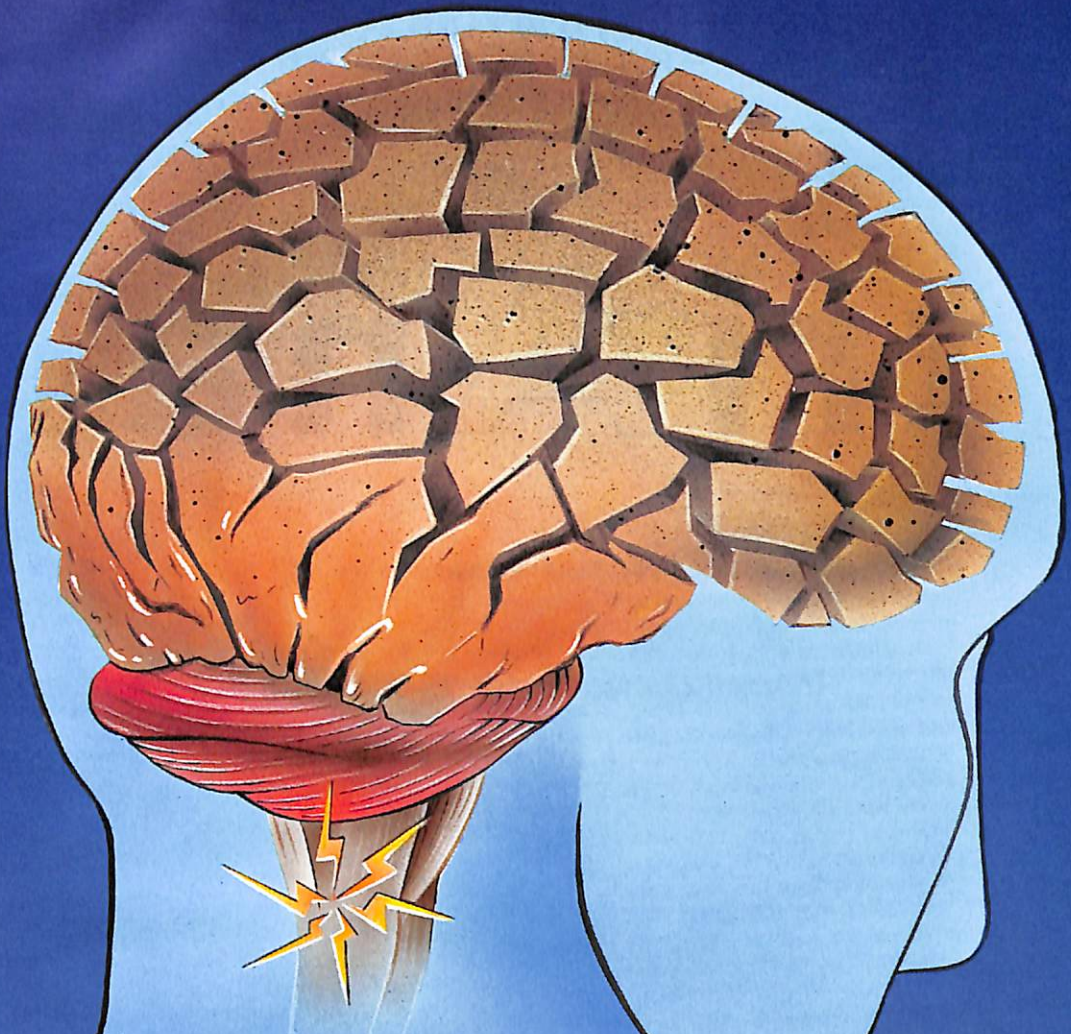
14 novembre 1990 – conférence
en collaboration avec le Département de Diabétologie et le Service de pédiatrie du CHL
Le dépistage précoce du diabète insulinodépendant des facteurs immunologiques et génétiques
Prof. G. J. Bruining, Rotterdam
Drs F. Hentges et R. Humbel, CHL

23 novembre 1990 – conférence
en collaboration avec la Section des Sciences Naturelles, Physiques et Mathématiques de l'Institut Grand-Ducal et le Département des Sciences du Centre Universitaire de Luxembourg
Transfection stable de la glycoprôtéine plaquettaire GPIIb dans les cellules de mélanome: modèle cellulaire expérimental pour la thérapie génique dans la maladie de Glanzmann
Mlle Nelly Kieffer, Dr ès Sciences biologiques

4 décembre 1990 – table ronde
Crises de l'adolescence: conduite à tenir
en collaboration avec la Société de Neurologie et de Psychiatrie, la Société Luxembourgeoise de Pédiatrie, l'Association Luxembourgeoise de Formation Médicale continue
Drs A. Michels, Christine Demarez-Frisch, J. Claude Schaack

8 décembre 1990 – conférence
en collaboration avec l'Association Luxembourg – Transplant
Actualités en transplantations d'organes, avec e.a. Drs J. Cinqualbre, Strasbourg / P. Gianello, UCL, Bruxelles / M. Meurisse, Liège

12 décembre 1990 – conférence
L'incontinence urinaire
Dr R. Opsomer, C. U. St-Luc, Bruxelles



Composition: Vincamine à libération prolongée/30 mg.
Indications: Insuffisance cérébrale - Troubles ischémiques, d'origine vasculaire en ophtalmologie et en O.R.L.
Contre-indications: Grossesse - Accidents cérébraux vasculaires au stade aigu - Tumeurs et hyperpression intracrânienne.
Effets secondaires: Rares cas de nausées et de rougeurs de la face.
Précautions: Ne pas croquer les microgranules.

Délivré sur ordonnance médicale.

Will-Pharma
luxembourg

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

OXYGERON®

hémorroïdes

triAnal®

Pommade - Suppositoires

triamcinolonacetonide et lidocaine HCl

Indications:
Hémorroïdes externes et internes, eczéma anal, prurit anal, traitements pré- et postopératoires.

Propriétés:
Le triAnal, en suppositoires et en pommade, est indiqué pour le traitement des douleurs hémorroïdales aiguës ainsi que pour les inflammations et le prurit de la région anale.
Le triAnal hâte la régression de la douleur, des démangeaisons et des phénomènes inflammatoires.

Mode d'emploi:
Suivant la gravité du cas: 1 suppositoire, 1 à 2 fois/jour ou 2 à 4 applications de pommade/jour, sur la partie cutanée irritée ou sur les hémorroïdes externes.
En cas d'hémorroïdes internes situées profondément, on utilisera les suppositoires.
Afin de permettre une introduction hygiénique de ceux-ci, 10 doigtiers sont joints à l'emballage (des suppositoires seulement).

Contre-indications:
Processus tuberculeux de la région anale.

Présentations:
Pommade: 1 x 20 g
Suppositoires: 1 x 10 suppositoires

Formula:
Pommade: Triamcinolon. acetonid. 0,25 mg – Lidocain. hydrochlorid. 50 mg. – Paraffin. liq. – Polyethylen. q. s. ad. 1 g
Suppositoires: Triamcinolon. acetonid. 0,5 mg – Lidocain. hydrochlorid. 50 mg. – Adeps synth. dérog. – n° 42/615. – Adeps solidus q. s. pro supposit. uno.

Délivré sur ordonnance médicale.

Will-Pharma
luxembourg

Rue d'Anvers 35 - Luxembourg-Ville
G.D. Luxembourg
Tél.: 48.83.60

VIGNETTE HISTORIQUE:

Le Grand-Duché de Luxembourg et la «Théorie de la dégénérescence» de Bénédict Augustin Morel (1809-1873)*

Yves DE SMET
Clinique Saint-Louis
Hôpital Régional du Nord
Ettelbruck

«La ‚philanthropie' des aliénistes est à réaffirmer»[22]

L'histoire de la neuropsychiatrie à la fin du XIX[e] siècle est marquée par la confrontation entre les écoles allemande et française. La neuropsychiatrie moderne se crée alors outre-Rhin, sur les critères de la taxinomie d'Emil Kraepelin (1856-1926). Les aliénistes de France lui reprochent un empirisme basé sur le seul critère d'évolution des maladies mentales et faisant fi de tout souci étiologique ou psychopathologique. Ils lui opposent une classification fondée sur une étiopathogénie commune à toutes ces affections, la *théorie de la dégénérescence (TD)* de Morel. L'importance de l'œuvre de Morel dépasse de loin la simple paternité d'une théorie obsolète qui soutient le rôle d'une dégénérescence héréditaire à l'origine des affections mentales et élabore une nosologie unitaire fondée sur une étiologie unique. Sa pensée imprègne encore aujourd'hui nos idées sur la nature de la maladie mentale, l'origine acquise ou innée de l'intelligence, les rapports entre folie et génie ou art, l'innocence de l'épileptique, la responsabilité du criminel, l'atavisme ou l'eugénisme[6,26]. C'est dire sa permanence comme ses potentialités[21].

Selon Pichot[34], président de l'Association Mondiale de Psychiatrie, «la biographie de l'enfance et de l'adolescence de Morel explique bien des aspects de son œuvre». Or, la chronique nous apprend que le jeune Morel, 50 ans avant Victor Hugo (1802-1885)[2], a séjourné au Luxembourg. Ce pays l'a-t-il marqué au point de laisser des traces tangibles dans sa pensée scientifique? Il appartenait, en ces années jubilaires pour le Grand-Duché[4,5], de le rechercher, en toute conscience de la ténuité d'une telle empreinte.

Morel naît à Vienne, le 22 novembre 1809[7]. Son père, fournisseur des armées impériales qui ont pris la ville le 13 mai, ne

* **Travail présenté au XXXII[e] Congrès International d'Histoire de la Médecine, 3-7 septembre 1990, Anvers, Belgique[12]**

s'occupera pas de son fils. On ignore tout de sa mère. Fin 1813, c'est la retraite d'Allemagne. A la Toussaint, Napoléon repasse le Rhin et se replie sur Paris. Au passage, Morel, qui va avoir 4 ans, est confié à l'abbé Dupont, directeur d'une maison d'éducation au Luxembourg. Bientôt orphelin, Morel reste à la charge de son précepteur qui l'emmène avec lui, après la chute de l'Empire, à Saint-Dié, dans les Vosges. «Ces vicissitudes lui vaudront au moins une maîtrise parfaite de la langue allemande»[35]. Ce *parfait* bilinguisme est un «aspect»[34] essentiel de l'œuvre de Morel, qui deviendra en fait aliéniste parce qu'un maître cherchait un traducteur pour aborder la neuropsychiatrie allemande. Sans doute, l'Allemagne lui en a-t-elle offert les rudiments et la Lorraine le perfectionnement. Mais le Luxembourg, de par sa longue tradition d'un enseignement bilingue français-allemand qui remonte à la fondation du collège de Luxembourg par les Jésuites en 1603[31,42], n'en a-t-il pas assis les fondements?

Un autre «aspect» de l'œuvre de Morel est son caractère profondément religieux et apparemment eschatologique[9]. Le Luxembourg *in illo tempore* a-t-il contribué à ces deux particularités? Tout en relevant du cercle de Bourgogne, le Luxembourg a vécu éloigné du reste des Pays-Bas bourguignons puis espagnols puis autrichiens par la barrière de l'Ardenne et de la principauté de Liège. Il a ainsi perpétué son particularisme et son uniformité religieuse catholique (malgré la tourmente de la Réforme), grâce au gouverneur Pierre de Mansfeld et à la Compagnie de Jésus. Ce pays de traditions, aux racines agraires, aux pratiques et réflexes invétérés, manifeste un attachement indéfectible à ses «bonnes et louables coutumes» et une fidélité sans réserve à son prince[28, 31].

En 1795, la cassure radicale avec l'Ancien Régime qu'impose la Révolution française semble sonner le glas du microcosme luxembourgeois. Le pays, alors, n'a ni âme nationale (elle naîtra en 1839) ni souverain propre (1990 célèbre le centenaire de la dynastie des Nassau-Weilburg-Luxembourg)[4, 5]. Morel a ainsi sous les yeux l'apparent dépérissement «naturel» d'un peuple dévot que les idéaux de la République ne semblent pas pouvoir régénérer. Ceux-ci apparaissent d'aucun secours pour un prolétariat rural dévitalisé par la perte de ses valeurs traditionnelles et dont le paupérisme a rang de «première industrie»[42]. Quant à la religion, le Luxembourg se particularise par l'ampleur de son culte à Marie *Consolatrix Afflictorum*. Cette dévotion a-t-elle marqué l'orphelin Morel? La *TD* est en tout cas l'œuvre d'un homme fort pieux et «répond en fait à des préoccupations de médecine sociale beaucoup plus ouvertes que la théorie ultérieure des dégénérés de Magnan à laquelle on tend à l'assimiler»[35] et bien plus charitables envers les affligés d'une maladie mentale que le «traitement moral» de ses prédécesseurs.

Nanti de ses réminiscences et «de la fantaisie et de l'indépendance frondeuse» (luxembourgeoise?) qui le caractérise[35], Morel vient à Paris en 1831 étudier la médecine. Il y vit difficilement, se lie d'amitié avec Charles Lasègue (1816-1883) et Claude Bernard (1813-1878), soutient sa thèse en 1839. Il s'initie ensuite à l'«histoire naturelle», lit le comte de Buffon (1707-1788) et Georges Cuvier (1769-1832), apôtre du fixisme, suit au Muséum les cours d'anatomie et d'embryologie comparées de Henri Ducrotay de Blainville (1777-1850) et Etienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772-1844)[7].

A leur suite, il admet que la santé comme la maladie sont chez l'homme régies par les mêmes lois que celles qui les règlent chez les (autres) animaux. Ce postulat, énoncé en 1791 par Franz Gall (1758-1828), le père de la phrénologie[10], intègre l'anthropologie ou «science de l'homme» à la biologie générale. Il découle de la «théorie de l'unité de composition organique» des créatures de Dieu, principe unitaire lamarckien développé par Geoffroy Saint-Hilaire et transposé par Honoré de Balzac (1799-1850) dans *La comédie humaine*, «comparaison entre l'humanité et l'animalité». Tous les organismes vivants sont soumis au même plan général, transformé au cours des âges par l'environnement; ils descendent tous d'une même espèce-souche primitive unique, modifiée par les différentes variations de son développement et/ou le développement d'un de ses organes aux dépens des autres. Car, selon Goethe, «le total général au budget de la nature est fixé; mais elle est libre d'affecter les sommes partielles à telle dépense qu'il lui plaît. Pour dépenser d'un côté, elle est forcée d'économiser de l'autre, c'est pourquoi la nature ne peut jamais ni s'endetter ni faire faillite»[24]. Ce principe d'«économie naturelle» servira de fondement à la physiocratie, doctrine d'économie politique libérale du XVIII^{e} siècle opposée au mercantilisme.

Surtout, Morel adhère au transformisme du chevalier de Lamarck (1744-1829). La chose

est remarquable. Certes, l'hérédité sociale est devenue biologique[22]: avant la Révolution, on transmettait le patrimoine mobilier et immobilier, après, le patrimoine génétique. Mais l'évolutionnisme de Charles Darwin (1809-1882) est inconnu, *L'origine des espèces* ne paraissant qu'en 1859. De plus, le lamarckisme, contraire à l'interprétation littérale de la Genèse, a été totalement discrédité par le puissant Cuvier, baron et pair de France sous la Restauration[38]. Comment le très chrétien Morel peut-il se rallier à une telle hérésie, honnie des bien-pensants? L'abolition par Marie-Thérèse (1717-1780) de l'ordre des Jésuites en 1773 avait permis de remplacer leurs collèges, dont celui de Luxembourg, par des établissements prônant l'étude des sciences et de l'histoire. Pour imposer cette réforme scientifique aux Pays-Bas, l'impératrice avait fondé à Bruxelles en 1772 l'*Académie des Sciences, des Lettres et des Beaux-Arts*, dirigée par John Needham (1713-1781)[32]. Celui-ci développe, dans ses *Recherches physiques et métaphysiques sur la nature et la religion* (1769), un créationnisme évolutionniste hérité de saint Augustin[40] qui lui avait valu une vive polémique avec l'anticlérical et fixiste François Marie Arouet, dit Voltaire (1694-1778). L'abbé Dupont aurait-il enseigné à Morel ces idées transformistes, admises au Luxembourg au temps du despotisme éclairé?

Dans son *Système analytique des connaissances positives de l'homme* (1820), Lamarck expose ses conceptions sociales. L'homme étant un être naturel, la sociologie doit relever de la biologie, d'autant que la société engendre et amplifie les inégalités naturelles autant que sociales. Et Lamarck d'accuser le paupérisme urbain, où les hommes sont «resserrés dans des lieux malsains, ne respirant qu'un air vicié, irrégulièrement et mal nourris, se livrant à toutes sortes d'excès lorsqu'ils en trouvent l'occasion» et sujets à des maladies «en quelque sorte endémiques», qui se perpétuent «chez eux par la génération»[41].

Morel étudie aussi la philosophie conservatrice de Louis-Ambroise de Bonald (1754-1840), défenseur de la monarchie et de la religion dont les œuvres complètes sont publiées en 1840. Bonald croit à la dégénérescence, sous l'effet des vices et des révoltes, d'une race humaine prédestinée sans emprise sur son histoire, car modelée à l'origine sur l'exemple divin. Règne alors la pseudolibérale Monarchie de Juillet (1830-1848), qui a succédé à la Restauration (1815-1830) du roi *ultra* Charles X (1757-1836). Morel se joint aux opposants à l'apolitique sociale de Louis-Philippe (1773-1850), favorable à la seule bourgeoisie d'affaires. Parlementaire, cette opposition fait adopter en 1838 la loi républicaine sur l'internement, consécration anachronique du «traitement moral» de Philippe Pinel (1745-1824) et de la philanthropique philosophie des Lumières du XVIII[e] siècle. Populaire, elle se réclame du socialisme du comte de Saint-Simon (1760-1825), Charles Fourier (1772-1837), Joseph Proudhon (1809-1865) ou Philippe Buchez (1796-1865), confrère et ami de Morel.

Cet ancien carbonaro est né à Matagne-la-Petite, hameau aujourd'hui belge du département des Ardennes. Une enfance commune aux Pays-Bas autrichiens serait à l'origine de l'amitié entre le «belge» Buchez et le «luxembourgeois» Morel[1]. Membre du complot antimonarchiste de 1822, passé du matérialisme franc-maçonnique au spiritualisme saint-simonien, Buchez est un républicain modéré précurseur de la démocratie chrétienne qui, comme Hugo[2], «rêvait la fédération de l'Europe», selon Balzac à qui il inspire un personnage des *Illusions perdues*[1]. Il tente de concilier christianisme, socialisme et idéaux de la Révolution, qu'il décrit comme un grandiose essai de mise en pratique des Evangiles. Aussi crée-t-il en 1831 *«l'Européen»*, journal qui expose sa «politique chrétienne et progressive» et «la valeur sociale de la loi chrétienne». Saint-Simon avait proposé un nouveau modèle de société civile où le pouvoir spirituel (non plus religieux mais scientifique) suppléerait le pouvoir matériel et où le social primerait sur le politique. Buchez, Morel et la majorité des aliénistes fonderont en 1848 la *Société médico-psychologique*, afin de définir leur «statut social» et de défendre leur indépendance spirituelle face au pouvoir[15].

Recommandé par Claude Bernard, avec qui il partage chambre et vêtements, Morel étudie enfin la psychiatrie chez Jean-Pierre Falret (1794-1870), un déçu de l'organicisme (des «idées anatomiques») qui s'intéresse à l'école psychologique allemande[35]. Morel l'initie aux psychologistes dont il connaît la langue depuis le Luxembourg et publie avec Lasègue une étude sur Georg Stahl (1660-1734) et Johann-Christian Heinroth (1773-1843). Les psychologistes, proches de l'animisme de Stahl et de la romantique *Naturphilosophie*, font des «passions» dégénérées de l'âme le lit des maladies mentales[10, 13, 34]. Monistes, ils affirment l'unité psychosomatique de l'être, consubstantialité qui permettra à Morel de placer sur un même

plan les causes physiques et morales de la dégénérescence et de leur assigner le même lieu d'action, le système nerveux[35]. L'étude des psychologistes confortera aussi son adhésion au lamarckisme, fondement *biologique* de sa *TD* souvent proche de la «philosophie de la nature»[38]. Le terme *biologie* est d'ailleurs créé en 1802 par Lamarck et Gottfried Treviranus (1796-1837), voire en 1800 par Karl Burdach (1776-1847) et Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832), tous «naturalistes philosophes»[10, 30].

Dans les années 1850, la gériatrie naît à Bicêtre («Vieillesse-Hommes») et à la Salpêtrière («Vieillesse-Femmes»). Des théories explicatives du vieillissement normal, pathologique ou prématuré voient le jour, qui s'inspirent de la récente théorie cellulaire (1839) de Theodor Schwann (1810-1882) et font de la sénilité une perte du pouvoir de «régénération» de la cellule. En 1850, Vandeven publie à Louvain ses *Considérations sur les causes de la dégénérescence de l'espèce humaine.* De 1847 à 1850, Prosper Lucas (1808-1885) publie son *Traité philosophique et physiologique de l'hérédité naturelle dans les états de santé et de maladie du système nerveux*, référence bientôt essentielle en matière d'hérédité dans la folie[13, 14].

Survient l'intermède de la II[e] République (1848-1852). A la hiérarchie (*hieros*, «sacré», *arkhia*, «commandement») monarchiste des «Burgraves» succède l'anarchie (*an* privatif) romantique des «quanrante-huitards». Morel a-t-il participé à la Révolution du 24 février 1848? Toujours est-il que son ami Buchez le nomme médecin-directeur de l'asile de Maréville. Adjoint au maire de Paris durant l'insurrection, Buchez met sur pied les ateliers nationaux créés pour les cent mille chômeurs parisiens que produit la fermeture des usines par le patronat le 25. Il est aussi pour un mois le premier président de la nouvelle Assemblée Constituante, qui compte une majorité de républicains modérés réformistes, tel Hugo, conduits par Alphonse de Lamartine (1790-1869), chef du gouvernement provisoire. Le but de Lamartine est d'empêcher l'anarchie du «règne de la foule». Il sait que le vrai problème, déjà soulevé en 1830, est d'ordre social et non pas politique. Aussi tente-t-il de faire comprendre aux nantis que leur politique asociale est suicidaire et prône-t-il des lois qui protégeraient la collectivité contre la dévorante bourgeoisie d'affaires et, en même temps, garantiraient les «honnêtes gens» contre le «vandalisme jacobin»[23]. Selon Buchez, de même que la défaillance de l'âme libère le cerveau et provoque la folie mentale, la démission du contrôle social qu'est le libéralisme sauvage conduit à la folie sociale.

Mais les espérances humanitaires et progressistes en la II[e] République de Lamartine, Hugo, Morel et Buchez sont trahies le 24 juin par le *Parti de l'Ordre*, qui volontairement supprime les ateliers nationaux: la révolte populaire éclate et l'Assemblée donne au général Cavaignac (1802-1857) tous les pouvoirs pour «rétablir l'ordre»[23]. Tout au long du Second Empire (1852-1870), engendré par cette pseudo-République et donc clérical et saint-simonien mais contre-révolutionnaire, Napoléon III (1808-1873) comme Morel tenteront de désamorcer la «question des prolétaires», par de louables efforts pour édifier, l'un une législation et l'autre une médecine sociales, et ainsi freiner la «naturelle» dégradation du genre humain. Morel publie ainsi en 1857 un *Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés maladives.* La même année paraissent *Les fleurs du mal* de Baudelaire et *Madame Bovary* de Flaubert, toutes deux jugées pour «immoralité». Ce livre, plus qu'un simple traité de neuropsychiatrie, est un véritable ouvrage d'anthropologie qui fait définitivement entrer la médecine mentale dans la biologie générale, «une sorte d'étude transclinique»[9].

Dégénérescence: le terme (attribué par Morel à Buffon) désigne tout trouble mental ayant pour origine, soit l'hérédité, soit une affection acquise du jeune âge. C'est une «variation morbide du type primitif», transmise selon le second principe lamarckien de l'hérédité des caractères acquis et évoluant de génération en génération, selon une nosologie unitaire et hiérarchique de gravité croissante, jusqu'à la dégénérescence finale sanctionnée par la stérilité et l'élimination de l'arbre généalogique de la «branche morte». Elle relève, selon le premier principe de Lamarck, de l'adaptation de l'individu à son milieu, «naturellement» dégénératif. Le montrent les travaux de François Magendie (1783-1855) sur la «toxicologie» fondée par Mateo Orfila (1787-1853) en 1813, du suédois Magnus Huss (1852) sur ce qu'il baptise «alcoolisme», de Jacques Moreau de Tours (1804-1884) sur le haschich (1845) et d'autres sur la tuberculose, le paupérisme, le tabagisme, la prostitution, le climat, l'industrialisation, l'urbanisation, la syphilis, la promiscui-

té, la consanguinité, le crétinisme, les «fausses religions» et le christianisme «dénaturé»[6, 29, 33]. C'est ce qu'illustrent *Les misérables* (1862) de Hugo, dénonçant «la dégradation de l'homme par le prolétariat, la déchéance de la femme par la faim, l'atrophie de l'enfant par la nuit», à savoir l'ignorance.

Morel développe ainsi une hypothèse étiologique qui lui permet, tel un *naturaliste*, d'écrire une «histoire naturelle» de la maladie mentale et de bâtir une nosologie uniciste. Les manifestations cliniques d'un malade mental correspondent au niveau de «dégénérescence» dont il est frappé, établi selon sa place sur l'arbre généalogique familial et son «hérédité de transformation» de l'affection dont il hérite en la sienne propre, de gravité accrue. Cette hérédité biologique des caractères psychologiques sera popularisée sous le nom d'*atavisme* ou «fatalité héréditaire» par les romanciers *naturalistes* Emile Zola (1840-1902), Guy de Maupassant (1850-1893) ou Joris-Karl Huysmans (1848-1907). Quant à l'hypothèse nosologique d'une aliénation unitaire, elle a pour origine la thèse inaugurale (1822) d'Antoine-Laurent Bayle (1799-1858) consacrée à l'évolution «naturelle» de la paralysie générale syphilitique, qui semble débuter sur un mode affectif curable, le délire monomaniaque, puis guérir ou se fixer dans le délire maniaque, qui évolue alors vers l'affaiblissement intellectuel incurable jusqu'à l'état de démence terminale. La *TD* de Morel englobe ainsi les «monomanies» d'Etienne Esquirol (1772-1840), ces «funestes impulsions» qui ne lèseraient qu'une partie de l'esprit. Plus d'une «monomanie» d'Esquirol deviendra une «manie» (en fait obsession) populaire: nymphomanie, kleptomanie, pyromanie[22]. Balzac vulgarisera sous la Monarchie de Juillet les monomanes de la I^re^ République et Zola popularisera sous la III^e^ République les dégénérés du Second Empire.

La musique aux Tuileries d'Edouard Manet (1832-1883) fait bientôt scandale lorsque Morel publie son *Traité des maladies mentales* en 1860, dans lequel il rapporte, dans la classe des «folies héréditaires à existence intellectuelle limitée», un cas d'«immobilisation soudaine de toutes les facultés». La «dégénérescence mentale», transmise au cours des générations, y a pour expression finale, par pénétrance extrême, une «démence juvénile», une «démence précoce». On connaît le succès de cette *dementia praecox*, consacrée par Kraepelin en 1893 pour dénommer ce qui, avec Eugen Bleuler (1857-1939), deviendra en 1911 la *schizophrénie*[14]. La démence précoce dégénérative de Morel sera pour la neuropsychiatrie française le bastion de sa résistance à l'invasion nosologique allemande. Morel rencontrera même en 1864 le futur roi Louis II de Bavière, alors âgé de 19 ans, et lui trouvera, confirmation de ses vues, «des yeux qui annoncent la folie», «dégénérescence héréditaire» chez les Wittelsbach[36, 37].

Si la *TD* de Morel, comme telle, ne survivra pas aux lois fixistes de la génétique établies par Gregor Mendel (1822-1884) en 1865 (mais inconnues avant 1900), les notions d'*hérédo-dégénérescence* et de *maladie dégénérative* étaient nées. Elle marque, au-delà des inconnaissances du temps, un tournant décisif. Pour la première fois, la psychiatrie se dotait d'une synthèse moniste tenant compte de l'inné comme de l'acquis, de l'endo- comme de l'exogène, du psychique comme du somatique. Depuis, «l'aliénation mentale est ramenée à la valeur d'un fait biologique général et l'incorporation de la psychiatrie à la science positive est définitivement consacrée»[20]. A côté de la recherche du substrat cérébral des troubles mentaux qui, depuis Bayle, est une des constantes de la biopsychiatrie, l'hypothèse morelienne d'une «hérédité» morbide va devenir une de ses préoccupations heuristiques majeures dès sa généralisation par Moreau en 1859 sous la forme de «prédisposition héréditaire»[15, 20].

Valentin Magnan (1835-1916), le continuateur de Morel, adapte la *TD* au darwinisme. Dès lors, l'homme, imparfait de naissance, s'améliore au gré des années et des générations, à moins que des facteurs «dégénératifs» ou l'atavisme ne provoquent une régression morbide. Dans *Les dégénérés* (1895), il définit avec Legrain la dégénérescence comme «l'état pathologique de l'être qui, comparativement à ses générateurs les plus immédiats, est constitutionnellement amoindri dans sa résistance psycho-physique et ne réalise qu'incomplètement les conditions biologiques de la lutte héréditaire pour la vie». Le génie devient un «dégénéré supérieur» sujet à la «bouffée délirante», tel Friedrich Nietzsche (1844-1900) se voyant «brûler au feu de sa propre pensée». Cette dégénérescence rompt *l'équilibre* que l'homme tente de maintenir entre les différentes parties de son système nerveux, hiérarchisé par Theodor Meynert (1833-1892)[11]. Avec Magnan, «dégénéré» devient synonyme de *déséquilibré mental*. Reprenant la notion de «dégénéré supérieur» au rang desquels il

se place, Paul Moebius (1853-1907) invente en 1891 la *pathographie*, biographie des grands hommes basée sur l'analyse de leurs tempérament, hérédité et psychopathologie, genre médico-littéraire auquel la psychanalyse et la revue *Médecine et Hygiène* donneront son essor[35].

Jean-Martin Charcot (1825-1893), le fondateur de la neurologie, retient lui aussi l'hérédité comme étiologie princeps des maladies neuropsychiatriques. Il développe la «théorie de la famille névropathique», en particulier dans le cas de l'hystéro-épilepsie: «c'est dans l'hérédité que se fait l'union entre ces deux maladies. Un hystéro-épileptique peut engendrer un épileptique, un épileptique un hystéro-épileptique, mais il faut dire aussi que l'un et l'autre peuvent engendrer des maniaques, des vésaniques; l'arbre neuropathologique a des branches nombreuses et chacune de ces branches peut donner des fruits divers»[18, 19]. Pour Charcot, «ne devient pas hystérique ou neurasthénique qui veut»! Sigmund Freud (1856-1939) adoptera initialement les mêmes idées, avant d'inventer la psychanalyse[21]. La *TD* de Morel sera réactualisée après 1918 par Ernest Dupré (1862-1921), sous la forme de la doctrine des «constitutions», ensemble des caractères congénitaux somatiques et psychologiques d'un individu transmis par l'hérédité, «cause des causes» dont la part «est beaucoup plus considérable que la part des diverses influences qui agissent après la naissance sur l'individu»[16].

Morel influence Richard Krafft-Ebing (1840-1902), qui répand la *TD* en Allemagne et l'adapte au «dégénéré sexuel», créant les termes *sadisme* et *masochisme*. Il inspire Francis Galton (1822-1911), un cousin de Darwin fasciné par le problème de la transmission héréditaire de l'intelligence et inventeur de la *dactyloscopie* ou «science des empreintes digitales» et en 1889 de l'*eugénique*, «science de l'amélioration du patrimoine héréditaire humain». Morel marque Cesare Lombroso (1836-1909), le père des psychiatrie et anthropologie criminelles. Dans *L'homme criminel, criminel-né, fou-moral, épileptique* (1876), il invente la «progénérescence» qui compense la «dégénérescence». Ainsi, les singes possèdent un plus grand nombre de muscles que l'homme et un organe entier, la queue, laquelle lui fait défaut. C'est au prix d'un sacrifice musculaire et coccygien que l'*homo sapiens* a gagné sa supériorité intellectuelle! Pour Lombroso, tout criminel porte sur lui les stigmates ataviques de ses tendances héréditaires, telle la mine patibulaire (*patibulum*, «potence») de Quasimodo et de *La bête humaine* (1890) de Zola[9].

«En puisant leur inspiration dans l'œuvre de Morel et de Lombroso, certains médecins ont, à travers l'exaltation du criminel-né, donné à leur art une orientation funeste et délirante. Mais d'autres savants, nourris aux mêmes sources anthropologiques et anthropométriques, en ont tiré des enseignements d'un réalisme étonnant, rendant à la justice de multiples services et donnant aux médecins des arguments de plus grand poids dans la bataille du prétoire»[9]. Au point que de cette médicalisation du crime naîtront l'hygiène et l'assistance sociales, la médecine du travail et l'instruction publique[6, 9]! Enfin, Morel inspire à Zola, dans *Le docteur Pascal* (1893), l'arbre généa(patho)logique des Rougon-Macquart, «histoire naturelle et sociale d'une famille sous le Second Empire». «Vos œuvres demeurent une de mes grandes consolations, parce qu'elles sont parallèles à mes idées. La cause en est que vous avez puisé à la source du vrai et à une école psychique qui est apparue pour la première fois en France, celle de Morel que je considère d'ailleurs comme mon maître», écrit Lombroso à Zola en 1890. Adélaïde Fouque, souche de l'arbre, est la «névrose dégénérative» originelle, calquée sur une observation de Morel ou de Magnan: «le tronc explique les branches qui expliquent les feuilles»[27]. . .

On a reproché à la *TD* un aspect anachronique et eschatologique excluant toute idée de progrès[8, 9, 34]. Or, la seconde moitié du XIX^{e} siècle est «l'âge du progrès»[3] et en 1857 le prestige politique et socio-culturel du Second Empire est à son apogée. On a vu le rôle prémonitoire qu'a pu jouer l'exemple du Luxembourg sous l'Ancien Régime[42]. Depuis le *De natura rerum* de Lucrèce (98-55 av JC), auteur de la première théorie sur la notion de progrès, l'histoire de l'homme est liée à celle, cyclique, de la nature et les inventions trouvent leur origine dans l'affaiblissement «avec le temps» des aptitudes naturelles humaines; le progrès, *matériel*, a une fonction de compensation. Mais la purement chrétienne vision linéaire de l'histoire (passé, présent, avenir) des Pères de l'Eglise libère l'histoire sainte des cycles naturels (saisons, etc.)[43]. Saint Augustin (354-430) peut ainsi établir une philosophie *surnaturelle* de l'histoire, évolutive (d'où son créationnisme transformiste) et centrée sur l'idée de progrès-amélioration, de nature *spirituelle* – le temporel restant, comme chez Lu-

crèce, un facteur de dégradation freiné par le progrès matériel.

Une méconnaissance et une laïcisation du contenu originel de l'idée de progrès va conduire les Modernes (à la suite d'Antoine de Condorcet (1743-1794) et son *Esquisse d'un tableau des progrès de l'esprit humain* écrite en pleine Terreur) à assimiler progrès spirituel et matériel. Sauf Jean-Jacques Rousseau (1712-1778). Les thèmes dont traitent Lucrèce et Augustin sont ceux-là même que Rousseau développe et les idées de ce théoricien de la décadence influencent bien des penseurs au XVIII[e] siècle[17]. Ainsi, *Du contrat social* (1762) inspire la Déclaration des Droits de l'Homme et la théorie sur l'extinction de l'espèce humaine par la misère (parue en 1798) de Robert Malthus (1766-1834); ainsi, le corps de Rousseau est déposé en grande pompe au Panthéon en 1794. Morel est l'héritier de cette pensée anachronique, qui va de Lucrèce à Rousseau en passant par Augustin, son saint patron. Morel est-il le Rousseau de la psychiatrie? Leur enfance, comparable, permet un certain rapprochement.

Quant au morelien «projet de naturalisation de la norme morale et sociale et d'appropriation médicale des déviants de cette norme»[8], il va aller de soi. Pour la philosophie des Lumières du XVIII[e] siècle, «la Morale est la science des lois naturelles» (Diderot) et les ordres naturel et moral/social ne font qu'un. Selon Rousseau, «la société est naturelle à l'espèce humaine comme la décrépitude à l'individu. Il faut des arts, des lois, des gouvernements aux peuples, comme il faut des béquilles aux vieillards». La sociabilité est un instinct dont la perversion est un *vice contre nature*. Buchez va apporter à Morel les preuves philosophiques qui fondent le progrès social/moral sur un ordre «naturellement» démocratique et conforme aux Evangiles «bien compris» – selon le mot d'Alfred de Vigny (1791-1863) que la Révolution de 1848 séduit un temps. Aussi, pour Zaloszyc[44], «la théorie des dégénérescences n'est rien d'autre que la philosophie de Buchez à l'état pratique».

En fait, Buchez comme Morel s'appuient sur l'enseignement des naturalistes qu'ils ont suivi au Muséum. A l'étude linéenne de la «structure visible» se substitue celle, *biologique*, de l'«organisation» du vivant[24]. Ainsi se développe la notion d'*économie naturelle*, illustrée par Goethe, reflet d'un *ordre naturel* qui établit la «sympathie» entre des organes *naturellement* solidaires et a pour finalité l'homéostasie biologique. Si l'efficience des structures évolue selon les espèces, les mêmes fonctions persistent. Les physiocrates se baseront sur cet «ordre naturel» pour comparer la circulation des richesses à la circulation sanguine. Et leur métaphore de la ruche et des abeilles, qui désigne la nation et le peuple, servira d'emblème sigillaire au Muséum[39]. Buchez compare lui la société au corps dans son ensemble, le «corps social» ayant pour finalité l'homéostasie sociale. D'où la *naturelle* nécessité d'une solidarité entre les «organes sociaux», fondée sur des réformes sociales proposées par une social-démocratie chrétienne progressiste et animée de charité, de fraternité et de solidarité sociales.

Augustin Morel peut donc concevoir une composante sociale/morale à la dégénérescence naturelle de l'archétype humain. Cet homme qui biologiquement dégénère reste spirituellement améliorable, dans le cadre du progressisme de Buchez, par une (in)formation morale/sociale. Avant 1789, la «dégénérescence» était inéluctable et irréversible. On l'attendait depuis l'an mille. Le transformisme de Lamarck permet à Morel d'en démontrer le mécanisme: hérédité des caractères acquis et transformation de la «dégénérescence héréditaire», qui ne se transmet pas telle quelle à la génération suivante mais évolue. Après 1789, la «progénérescence» sociale/morale devient possible. Instrument du mieux spirituel, néguentropie de la matérialité humaine, la part morale, sociale, intellectuelle et religieuse, qui se transmet aussi de génération en génération, permet de compenser la «dégénérescence».

Avec Darwin, le «progrès» devient inéluctable. L'évolutionnisme voit Magnan renverser la *TD* de Morel purgée de tout spiritualisme et Karl Marx (1818-1883) fonder en corollaire le socialisme «scientifique». A l'homéostasie évoluable d'un système naturel et social/moral solidaire font place le *struggle for life* et la lutte des classes. Mais bientôt, «par une singulière équivoque, on cherchait à confondre identité, concept biologique, et égalité, concept social. Comme si l'égalité n'avait pas été inventée précisément *parce que* les êtres humains ne sont pas identiques»[25]. Confusion qui va faire payer l'Egalité au prix de la Liberté et de la Fraternité. Pourtant, «c'est pour que vous restiez libres que le Christ vous a libérés» (saint Paul).

La *TD* est aujourd'hui présentée comme une théorie-caméléon ayant permis à la gent neuropsychiatrique, déjà marginalisée au XIX[e] siècle, de se conformer au mieux à l'idéologie politique et scientifique de son temps[15]. C'est méjuger la biographie de Morel, non négligeable[34]. Si sa personne est actuellement oubliée, «la rose d'antan subsiste par son nom, nous gardons les noms à l'état nu» (Eco). Il suffit d'ouvrir le dictionnaire aux mots «stigmate», «dégénérescence» ou «prédisposition». Le Grand-Duché y est pour quelque chose. «Je suis dans l'ombre, mais je m'en moque, si c'est moi qui porte la lanterne», a dit Colette. Via Morel, le Luxembourg éclaire ainsi la nôtre, en toute discrétion.

RÉFÉRENCES

1. BIEDER J. Un précurseur de la démocratie chrétienne et de l'Europe à la Société Médico-Psychologique: Philippe-Joseph-Benjamin Buchez. *Ann Méd Psychol,* 1986, *144:* 109-115.
2. BOURG T., WILHELM F. Le Grand-Duché de Luxembourg dans les carnets de Victor Hugo. *RTL Edition,* Luxembourg, 1985.
3. BURCHELL S.C. L'âge du progrès. *Time-Life,* Paris, 1970.
4. CAHIERS (Nos). Du sentiment national des Luxembourgeois. 1984, *5:* n° 2. 150 Joer Onofhängegkeet. 1989, *10:* n° 2 et 3/4. CAHIERS (Les) LUXEMBOURGEOIS. Réflexions sur l'identité. 1988, *35:* n° spécial.
5. CALMES C. Création et formation d'un pays. *ISP,* Luxembourg, 1989.
6. COLLEE M., QUETEL C. Histoire des maladies mentales. *PUF,* Paris, 1987.
7. CONSTANT F. Introduction à la vie et à l'œuvre de B.A. Morel. *Thèse,* 1970.
8. DANION J.-M., KEPPI J., SINGER L. Une approche historique de la doctrine des dégénérescences et des constitutions psychopathiques. *Ann Méd Psychol,* 1985; *143:* 271-280.
9. DARMON P. Médecins et assassins à la Belle Epoque. *Seuil,* Paris, 1989.
10. DE SMET Y. La neuropsychologie «précorticale». *UCB-Ciaco,* LLN, 1986.
11. DE SMET Y. Le syndrome thalamique de Dejerine-Roussy. *Rev Neurol,* 1986, *142:* 259-266.
12. DE SMET Y. L'empreinte du Grand-Duché de Luxembourg dans l'histoire de la neuropsychiatrie au XIX[e] siècle. *Acta Belg Hist Med,* 1991, *4:* (ss presse).
13. DE SMET Y., SPAUTZ J.-M. Les démences dégénératives: fondements historiques. *Acta Neurol Belg,* 1989, *89:* 216-225.
14. DE SMET Y., SPAUTZ J.-M. Alzheimer, sa vie, son œuvre. *In:* GUARD O., MICHEL B. (éds), La maladie d'Alzheimer, pp. 3-16, *McGraw-Hill,* Paris, 1989.
15. DOWBIGGIN I. French psychiatry and the search for a professional identity: the Société Médico-Psychologique, 1840-1870. *Bull Hist Med,* 1989, *63:* 331-355. Degeneration and hereditarianism in French mental medicine 1840-90: psychiatric theory as ideological adaptation. *In:* BYNUM W.F., PORTER R., (eds), The anatomy of madness, vol 1, pp. 188-232, *Tavistock,* London, 1985.
16. DUPRE E. Les perversions instinctives. La doctrine des constitutions. *In:* Pathologie de l'imagination et de l'émotivité. *Payot,* Paris, 1925.
17. GAGNEBIN G. Rousseau, *Encycl Universalis,* vol 14, pp. 473-476, 1980.
18. GELFAND T. Réflexions sur Charcot et la famille névropathique. *Hist Sc Méd,* 1987, *21:* 245-250.
19. GELFAND T. «Mon Cher Docteur Freud»: Charcot's unpublished correspondence to Freud, 1888-1893. *Bull Hist Med,* 1988, *62:* 563-588.
20. GENIL-PERRIN G.P.H. Histoire des origines et de l'évolution de l'idée de dégénérescence en médecine mentale. *Thèse,* Alfred Leclerc, Paris, 1913.
21. GOLD M. The early psychiatrists on degeneracy and genius. *Psychoanalysis Psychoanalytic Rev,* 1960-61, *47:* 37-55.
22. GRIVOIS H. Les monomanies instinctives. *Masson,* Paris, 1990.
23. GUILLEMIN H. Lamartine. *Encycl Universalis,* vol 9, pp. 752-755, 1980.
24. JACOB F. La logique du vivant. *Gallimard,* Paris, 1970.
25. JACOB F. Le jeu des possibles, *Fayard,* Paris, 1981.
26. LALARDRIE B. Intelligence et hérédité. *JIM,* 1990, *147:* 45-54.
27. MALINAS Y. Zola et les hérédités imaginaires. *Exp sc franç,* Paris, 1985.
28. MARGUE P. Luxembourg. *Encycl Universalis,* vol 10, pp. 194-195, 1980.

29. MASSE G., JACQUART A., CIARDI M. Histoire illustrée de la psychiatrie en 41 leçons et résumés. *Dunod-Bordas*, Paris, 1987.
30. MEYER A. Karl Friedrich Burdach and his place in the history of neuroanatomy. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 1970, *33:* 553-561.
31. MULLER J.-C. (ed). De l'Etat à la Nation 1839-1989. *ISP*, Luxembourg, 1989.
32. PEETERS G. La Belgique, une terre, des hommes, une histoire. *Reader's Digest Elsevier Séquoia*, Bruxelles, 1980.
33. PELICIER Y. Histoire de la psychiatrie. *PUF*, Paris, 1982.
34. PICHOT P. Un siècle de psychiatrie. *Dacosta-Roche*, Paris, 1983.
35. POSTEL J, QUETEL C (éds). Nouvelle histoire de la psychiatrie. *Privat*, Toulouse, 1983.
36. RAUCHS P. Les garde-fous du roi. Louis II de Bavière et ses psychiatres. *Mémoire pour le CES de psychiatrie*, Paris, 1987. Bernhard von Gudden, garde-fou du roi et maître de Kraepelin. *Evol Psych*, 1987, *52:* 643-654.
37. RAUCHS P. La psychose hallucinatoire chronique, produit non exportable? *In:* GRIVOIS H. La psychose hallucinatoire chronique, pp. 43-54, *Masson*, Paris, 1989.
38. RAUZY A., BOURGUIGON A. L'ébauche d'une métapsychologie chez Lamarck. *Evolution Psychiatrique*, 1989, *54:* 875-885.
39. REDONDI P. La Révolution française et l'histoire des sciences. *La Recherche*, 1989, *20:* 320-331.
40. ROBERT J. Transformisme. *Encycl Universalis*, vol 16, pp. 252-255, 1980.
41. ROGER J. Lamarck, un marginal déçu par la révolution. *La Recherche*, 1989, *20:* 1246-1247.
42. TRAUSCH G. Le Luxembourg sous l'Ancien Régime. *Bourg*, Luxembourg, 1986.
43. VALADE B. Progrès. *Encycl Universalis*, vol 13, pp. 628-632, 1980.
44. ZALOSZYC A. Eléments d'une histoire de la théorie de la dégénérescence dans la psychiatrie française. *Thèse*, Strasbourg, 1975. Les dégénérescences: une préhistoire? *Conf Psych*, 1978, *16(suppl):* 1-11.

Livres

MALIGNANT GLIOMA, EXPERIMENTAL STUDIES WITH AN ESTROGENLINKED CYTOSTATIC

E.V. SCHOULTZ
Umea University 1990

P. HEUSCHLING
LUXEMBOURG-
LEUDELANGE

L'auteur s'est principalement intéressé à l'interaction entre l'estramustine (EM), un dérivé de l'estradiol-17β, et une protéine cellulaire appelée EMBP (estramustine binding protein). Cette protéine est présente en quantités supérieures à la normal dans des lignées cellulaires de gliomes humains ainsi que dans des tumeurs cérébrales. Il semble que l'expression accrue de cette protéine soit à l'origine du bon effet cytostatique de l'estramustine phosphate. L'effet de cette drogue s'enregistre au niveau du DNA, du cytosquelette et des membranes plasmiques.

L'approche, tant expérimentale qu'intellectuelle, me semble faire preuve d'une bonne rigueur scientifique. Cependant, quelques points m'ont légèrement déçu. La EMBP semble être une protéine qui est exprimée en condition normale dans de nombreux tissus. L'auteur ne semble pas spécialement s'intéresser au rôle physiologique de cette protéine. Ce rôle pourrait cependant s'avérer très important lors d'une application clinique de la drogue. De plus, je crois qu'il faut souligner le fait que les cellules de gliome utilisées lors d'essais in vitro, sont des lignées cellulaires qui sont en culture depuis 17 ans. Une certaine prudence serait peut-être de rigueur avant d'extrapoler les caractéristiques de ces cellules sur des cellules de gliome.

EPIDEMIOLOGY OF SEIZURE DISORDERS

Clinical characterization and analysis of risk factors in children with febrile convulsions, newly referred adults and mentally retarded persons with epilepsy

Lars FORSGREN

Umeà University Medical Dissertations

New series n° 270 ISSN 0346-6612

From the Department of Neurology Umeà University Umeà, Sweden

H. METZ,
Neurologue

Il s'agit ici d'une monographie intéressante du Département de Neurologie de Umeà université de Suède, ouvrage qui a comme éditeur le doyen de la faculté de médecine. C'est une thèse qui traite 6 publications sur l'épilepsie plus ou moins hétéroclites mais ayant comme dénominateur commun le principal auteur à savoir Lars Forsgren. Elle a comme ambition de décrire le type de crise épileptique et les facteurs de risque chez des adultes, c'est-à-dire des personnes plus âgées que 17 ans, qui sont admises dans un service universitaire après des crises comitiales non provoquées. L'auteur reprend la classification de Gastaut H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia 1970: 11 102 – 113, qui n'est plus d'actualité. Ensuite il essaye de décrire les types de crises et les facteurs de risque chez des enfants admis avec des convulsions fébriles.

L'auteur donne une profusion de chiffres et de statistiques avec cependant une bibliographie essentiellement anglo-saxone, si l'on fait abstraction de Jean Aicardi, chercheur français de renommée internationale dont de nombreuses publications sont d'ailleurs en anglais. Il en cite seulement 3 dont deux concernant la classification des crises épileptiques et uniquement le dictionnaire de l'épilepsie du professeur Henri Gastaut qui, à mon avis, est un des épileptologues les plus éminents dont d'autres travaux concernant le sujet mériteraient d'être cités. Concernant les convulsions hyperthermiques il semble ignorer les importantes publications de l'équipe de Saint-Paul de Marseille et aussi des épileptologues italiens issus de l'école de Marseille. Ses principaux pays de référence sont les pays scandinaves, le Royaume-Uni, les USA et le Japon et de façon plus fractionnée l'Allemagne, l'Italie et Israël.

Comme cause étiologique des crises épileptiques non provoquées chez les personnes au-delà de 17 ans figurent en premier lieu les maladies cérébrovasculaires avec 8,8/100.000 habitants suivies des tumeurs avec 3,8. Il semble pour le moins étonnant de ne pas voir figurer comme facteur étiologique l'éthylisme chronique. Il affirme aussi que le type de crise le plus communément rencontré sont des attaques partielles et cela dans 60% des cas.

Il me semble intéressant de donner le sommaire intégral en anglais de la deuxième publication de Lars Forsgren et de Lennarth Nystrom intitulé: «An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. An epidemiological community-based study of incident cases with non-provoked epileptic seizures,

using case-referent methodology, was carried out to explore possible risk factors for epileptic seizures. 83 cases between 17-74 years of age, of whom 67,4% had seizures of localized onset, were compared with two age-and sex-matched referents.

Higher birth weight, movement, disabilities, mental retardation, head trauma, brain tumor, depression and a history of epilepsy in relatives were more common in cases than in referent subjects.

No difference was found in the socioeconomic factors investigated, except that the cases belonged to smaller households. Prematurity, home or hospital birth, parents'age at birth of cases of referents, febrile convulsions in relatives, various infections including meningitis and encephalitis, cerebrovascular disease, alcool and tobacco, sleep and nutritional habits were not found to be associated with development of seizures.

The recent life events investigated, at home or at work, occured as often in cases as in referents that significantly fewer cases had received any increase in salary during the last 6 months and a period of unemployment during the 6 months was more common in cases than referent subjects. The relationship between depression and development of seizures should be explored further. Morover the possibility of false negative results should be considered of the sample size.»

Les publications concernant les convulsions fébriles se distinguent aussi par des recherches très fouillées concernant le groupe d'âge de 0 à 4 ans (où la fréquence cumulative est de 4,1%), les facteurs génétiques et sociaux des convulsions fébriles compliquées je suis cependant étonné de ne pas voir figurer les syndromes bien connus grâce à l'école marseillaise à savoir le syndrome HH (hémi-convulsion, hémiparésie) et le syndrome HHE (hémiconvulsion-hemiparésie-épilepsie). J'ai aussi regretté de ne pas trouver d'index alphabétique pour s'orienter dans ces 194 pages qui traitent des sujets fort différents.

Néanmoins Lars Forsgren a enrichi la volumineuse littérature sur l'épilepsie d'un travail intéressant qui est susceptible d'intéresser les pédiatres et même tous les professionnels de la santé s'intéressant à l'épilepsie qui reste malheureusement encore trop entourée de tabous et qui continue à être mal traitée.

A NON-INVASIVE ADAPTATION SYSTEM FOR COMPUTED TOMOGRAPHY-GUIDED STEREOTACTIC NEUROSURGERY

by Marwan I. HARIZ
Umea University Medical Dissertations, Umea 1990

G. SANDT

Le présent ouvrage décrit les possibilités du stéréo-adapteur de Laitinen, un appareillage de neurochirurgie stéréotaxique, présenté par son concepteur en 1987.

La définition géométrique précise de certains points du cerveau et la possibilité d'atteindre ces cibles sans endommager les structures voisines constituent les buts essentiels de la stéréotaxie. Un rappel historique détaillé retrace les débuts et l'évolution de ces techniques, les différents appareillages, les applications sur le plan du diagnostic et du traitement. La possibilité de réaliser ces interventions en Tomodensitométrie (TDM) ou en Résonance Magnétique (IRM) a transformé la stéréotaxie et explique son regain d'intérêt au cours des dernières années.

Les éléments essentiels du stéréo-adapteur: système léger, non-invasif, composé de duraluminium et de matière plastique, monté sur la tête du patient au moyen de deux bouchons auriculaires et d'un appui nasal. Le repérage radiologique de la cible est effectué en TDM, IRM ou angiographie. Des études expérimentales et cliniques démontrent la précision géométrique du repérage et la fiabilité de l'appareillage dans les biopsies cérébrales, le repérage per-opératoire de certaines lésions, la neurochirurgie fonctionnelle et surtout l'irradiation fractionnée stéréotaxique. C'est dans cette indication que réside l'intérêt principal de la méthode: les inconvénients de l'irradiation de lésions inopérables en une forte dose unique sont diminués grâce au fractionnement des doses. Ceci implique que le repérage doit garder sa précision lors des mises en place successives du cadre. A noter néanmoins que cette irradiation, délivrée en général par un accélérateur linéaire, n'est pas synonyme de la radiochirurgie («Gamma-knife») introduite par Leksell en 1951.

La dernière partie de l'ouvrage reproduit différentes publications consacrées aux applications de l'appareillage de Laitinen.

Le livre résume bien certaines discussions soulevées actuellement par la stéréotaxie. Il est néanmoins axé sur les performances d'un seul appareillage et s'adresse ainsi avant tout à ceux qui s'intéressent de plus près à la neurochirurgie stéréotaxique.

PROS
TATE

boîte de 60 comprimés

Permixon

Extrait lipido-stérolique de Serenoa repens

nouveau traitement médical de l'adénome prostatique

Comprimés enrobés Boîte de 60 comprimés. **Composition** Extrait lipido-stérolique de Serenoa repens : 0,080 g par comprimé, soit 4,8 g par boîte. Excipient : carbonate de magnésium léger, silice colloïdale, kaolin lourd, amidon de blé, caséine méthylée, polyvidone excipient, stéarate de magnésium QS pour un noyau de 0,423 g ; hydroxy-propyl méthyl cellulose, oxyde de titane, laque bleue indigotine, laque jaune de quinoléine, glycérol QS pour un comprimé pelliculé de 0,438 g. **Propriétés pharmacologiques** • Permixon possède des propiétés anti-androgènes au niveau des organes-cible (prostate), sans interférence sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sans activité œstrogénique ou progestative. • Permixon a par ailleurs une activité antiœdémateuse très nette. **Indications** Manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne de la prostate. **Contre-indications** Aucune contre-indication ou effet secondaire connu à ce jour. **Mode d'emploi et posologie** Voie orale. 4 comprimés par jour en 2 prises (cure de 4 à 8 semaines)

Laboratoires Pierre Fabre – P.F. Médicament – 125, rue de la Faisanderie – 75116 Paris

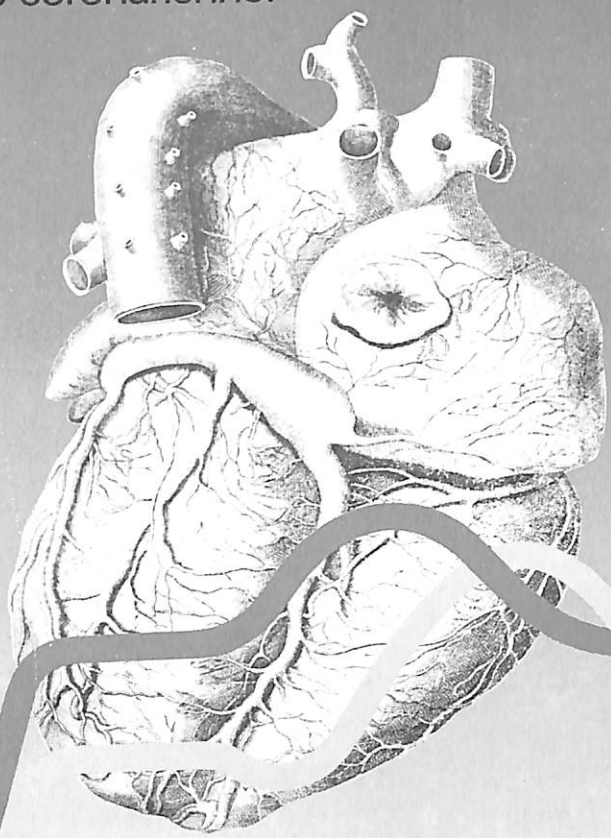
PROPHAC Luxembourg – 5, Rangwé – L-2412 Howald – Tél. 48 24 82

Sur prescription médicale

Pour medical Visa PM 663 N 483

elantan®

un perfectionnement de la thérapeutique aux dérivés nitrés pour le traitement d'entretien de la cardiopathie coronarienne.



Composition: 1 comprimé contient 20 mg resp. 40 mg de la substance active mononitrate-5-d'isosorbide. **Indications:** Traitement d'entretien de la cardiopathie coronarienne. Prévention des crises d'angine de poitrine, même lors du stade précoce de la cardiopathie coronarienne. Traitement subséquent de l'infarctus du myocarde. **Contre-indications:** Infarctus du myocarde avec des pressions de remplissage basses; hypotension artérielle prononcée; état de choc. En cas de grossesse, le médicament ne doit être administré que sur prescription formelle du médecin. **Effets secondaires:** Occasionnellement, des maux de tête passagers peuvent apparaître, comme on l'observe avec tous les dérivés nitrés. Il est conseillé de commencer avec une posologie progressive et de poursuivre le traitement avec persévérance, afin d'éviter l'apparition de ces céphalées, resp. de les supprimer. Lors de la première prise du médicament, il peut se produire une chute de la tension artérielle resp. un collapsus circulatoire. **Posologie:** Pour le traitement d'entretien, on administre 1 comprimé 3 fois par jour après les repas. En cas de besoin, on peut aussi augmenter les doses. **Remarque:** En cas d'emploi simultané d'antihypertenseurs, l'effet de ceux-ci peut être renforcé. La consommation simultanée d'alcool peut provoquer une hypotension artérielle et ainsi une diminution de la faculté de réaction.

Pour la prescription: elantan 20: 50 et 100 comprimés, **elantan 40**: 50 et 100 comprimés

Sur prescription médicale

SCHWARZ-PHARMA

Schwarz-Pharma GmbH, Mittelstraße 11-13, D-4019 Monheim

PROPHAC-HOWALD – 5, Rangwé, L-2412 HOWALD – Tél. 48 24 82